



Laboratorio de Síntesis Asimétrica
Departamento de
Química Orgánica
Universidad Zaragoza



TESIS DOCTORAL

Estudio computacional de reacciones de nitronas

que no son lo que parecen.

David Roca López

Universidad de Zaragoza

Junio de 2016

Esta Tesis Doctoral se presenta en la modalidad de **Compendio de Publicaciones**.

La Memoria consta de 4 artículos publicados cuyas referencias completas se indican a continuación:

1. Título: $[2n2\pi + 2n2\pi]$ Cycloadditions: An alternative to forbidden $[4\pi + 4\pi]$ processes. The case of nitrones dimerization.
Autores: David Roca-López, Tomás Tejero, Pierluigi Caramella, Pedro Merino.
Publicación: *Organic & Biomolecular Chemistry* **2014**, 12, 517 – 525.
2. Título: DFT Investigation of the Mechanism of E/Z Isomerization of Nitrones.
Autores: David Roca-López, Tomás Tejero, Pedro Merino.
Publicación: *Journal of Organic Chemistry* **2014**, 79, 8358 – 8365.
3. Título: Understanding bond formation in polar one-step reactions. Topological analyses of the reaction between nitrones and lithium ynolates.
Autores: David Roca-López, Víctor Polo, Tomás Tejero, Pedro Merino.
Publicación: *Journal of Organic Chemistry* **2015**, 80, 4076 – 4083.
4. Título: Mechanism switch in Mannich-type reactions: ELF and NCI topological analyses of the reaction between nitrones and lithium enolates.
Autores: David Roca-López, Víctor Polo, Tomás Tejero, Pedro Merino.
Publicación: *European Journal of Organic Chemistry* **2015**, 4143 – 4152.

El doctorando ha participado también en trabajos de investigación que han sido publicados, pero no han sido incluidos en la Memoria por haber participado otros doctorandos, o haber sido realizados en colaboración con otros grupos de investigación. Las referencias de estos trabajos son:

5. Título: Uncatalyzed Three-component synthesis of α -hydrazido phosphonates.
Autores: R. P. Herrera, D. Roca-López, G. Navarro-Moros.
Publicación: *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 8, 1450 – 1454.
6. Título: Organocatalyzed Michael addition reaction by novel (2*R*,3*aS*,7*aS*)-octahydroindole-2-carboxylic acid, a new fused proline.
Autores: D. Roca-López, P. Merino, F. J. Sayago, C. Cativiela, R. P. Herrera.
Publicación: *Synlett* **2011**, 2, 249 – 253.

7. Título: A Friedel–Crafts alkylation mechanism using an aminoindanol-derived thiourea catalyst.
Autores: D. Roca-López, E. Marqués-López, A. Alcaine, P. Merino, R. P. Herrera.
Publicación: *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4503 – 4510.
8. Título: Efficient organocatalyst supported on a simple ionic liquid as a recoverable system for the asymmetric Diels–Alder reaction in the presence of water.
Autores: A. De Nino, L. Maiuolo, P. Merino, M. Nardi, A. Procopio, D. Roca-López, B. Russo, V. Algieri.
Publicación: *Chem. Cat. Chem.* **2015**, *7*, 830 – 835
9. Título: Mechanistic Insights into the Mode of Action of Bifunctional Pyrrolidine-Squaramide-Derived Organocatalysts.
Autores: D. Roca-López, U. Uria, E. Reyes, L. Carrillo, K. A. Jørgensen, J. L. Vicario, P. Merino.
Publicación: *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 884 – 889.
10. Título: Revealing Stepwise Mechanisms in Dipolar Cycloaddition Reactions: Computational Study of the Reaction between Nitrones and Isocyanates.
Autores: A. Darù, D. Roca-López, T. Tejero, P. Merino.
Publicación: *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 673 – 680.
11. Título: Revisiting oxime–nitron tautomerism. Evidence of nitron tautomer participation in oxime nucleophilic addition reactions.
Autores: D. Roca-López, A. Darù, T. Tejero, P. Merino.
Publicación: *RSC Adv.* **2016**, *6*, 22161 – 22173.

Además, el doctorando ha participado en la elaboración de las siguientes revisiones:

12. Título: Asymmetric organocatalytic synthesis of γ -nitrocarbonyl compounds through Michael and Domino reactions.
Autores: D. Roca-López, D. Sadaba, I. Delso, R. P. Herrera, T. Tejero, P. Merino.
Publicación: *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2561 – 2601.
13. Título: Organocatalytic activation of imines and related compounds through hydrogen-bond interactions.
Autores: P. Merino, I. Delso, T. Tejero, D. Roca-López, A. Isasi, R. Matute.
Publicación: *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2184 – 2209.

INFORME DE LOS DIRECTORES

Los profesores Pedro Merino Filella y Tomás Tejero López, ambos catedráticos del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza,

AUTORIZAN

la presentación en la modalidad de **Compendio de Publicaciones** de la siguiente Memoria, titulada “*Estudio computacional de reacciones de nitronas que no son lo que parecen*”, presentada por D. David Roca López, con el propósito de optar al grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza. Así mismo, certifican que la Memoria ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica.

Y, para que así conste, expiden la presente autorización.

En Zaragoza, a, 7 de junio de 2016.

Fdo.: Pedro Merino Filella

Fdo.: Tomás Tejero López

INFORME DEL ÓRGANO RESPONSABLE DEL PROGRAMA DE DOCTORADO

El Consejo de Departamento de Química Orgánica, en su sesión del de junio de 2016, informa de que el doctorando D. David Roca López posee 4 artículos publicados en revistas incluidas en la relación de revistas del *Journal Citation Reports*, con fecha posterior a la de inicio de sus estudios de doctorado. Por tanto, cumple los requisitos necesarios para optar a la presentación de esta Tesis en la modalidad de compendio de publicaciones, según la normativa vigente.

Por consiguiente, M^a Teresa Sierra Travieso, responsable del programa de doctorado “Química Orgánica”, y Joaquín Barberá Gracia, director del Departamento de Química Orgánica, dan el visto bueno para la presentación de esta Tesis Doctoral como compendio de publicaciones.

En Zaragoza, a, de junio de 2016.

Fdo.: M^a Teresa Sierra Travieso

Fdo.: Joaquín Barberá Gracia

JUSTIFICACION DE LA CONTRIBUCION DEL DOCTORANDO

Los profesores Pedro Merino Filella y Tomás Tejero López, directores de la presente Tesis Doctoral,

CERTIFICAN

Que D. David Roca López figura como primer autor de todas las publicaciones presentadas en esta Memoria, y es el único co-autor no doctor y en formación de las mismas. En dichas publicaciones el doctorando ha participado activamente llevando a cabo la mayor parte del trabajo “de campo”, en este caso computacional. El resto de autores son, o bien los directores (Pedro Merino y Tomás Tejero), o bien colaboradores puntuales externos (Dr. Víctor Polo, Universidad de Zaragoza; y Prof. Pierluigi Caramella, Universidad de Pavía, Italia) que han aportado ideas y enfoques al trabajo. Las contribuciones del Dr. Polo y del Prof. Caramella no suponen ningún menoscabo de la autoría principal del doctorando. Se puede considerar que la totalidad del trabajo recogido en los artículos pertenece a la Tesis Doctoral del doctorando y, habiendo sido elaborado por él mismo, su contribución es indiscutible.

Dado que no existe ningún otro co-autor en formación (o no doctor) no existe riesgo de que las publicaciones puedan ser utilizadas para justificar ninguna otras Tesis Doctorales escritas como compendio de publicaciones.

Y, para que así conste, expiden el presente certificado.

En Zaragoza, a, 7 de junio de 2016.

Fdo.: Pedro Merino Filella

Fdo.: Tomás Tejero López

ÁREAS TEMÁTICAS Y FACTOR DE IMPACTO DE LAS REVISTAS DONDE SE HA PUBLICADO
EL TRABAJO REALIZADO

Los datos están obtenidos del *Journal Citation Reports* (JCR) de 2014. Nótese que, a fecha de, 7 de junio de 2016, aún no se ha publicado el JCR correspondiente al año 2015, por lo que todas las métricas se tomaron del JCR 2014.

1. Organic & Biomolecular Chemistry.

- | | |
|--|------------------|
| a. Áreas temáticas (“Subject Categories”): | Química orgánica |
| b. Factor de impacto de la revista en 2014: | 3.562 |
| c. Factor de impacto de la revista a 5 años: | 3.382 |

2. Journal of Organic Chemistry.

- | | |
|--|------------------|
| a. Áreas temáticas (“Subject Categories”): | Química orgánica |
| b. Factor de impacto de la revista en 2014: | 4.721 |
| c. Factor de impacto de la revista a 5 años: | 4.385 |

3. European Journal of Organic Chemistry.

- | | |
|--|------------------|
| a. Áreas temáticas (“Subject Categories”): | Química orgánica |
| b. Factor de impacto de la revista en 2014: | 3.065 |
| c. Factor de impacto de la revista a 5 años: | 3.034 |

AWARD



Prof. Budalur S. Thyagarajan

St. Francis – Prof. Thyagarajan Foundation

Non Sibi, Sed Omnibus

This Ph.D. Thesis has been awarded with the *Prize* given by the St. Francis – Prof. Thyagarajan Foundation, Texas (USA), a non-profit organization whose Goal is to benefit and inspire science students all over the world.

David Roca-López acknowledges the support given by the St. Francis – Prof. Thyagarajan Foundation.

St. Francis – Prof. Thyagarajan Foundation

Registration number: USTX0802309727

(source: Texas Secretary of State)

Legal representing: Blair James Andera

128 Via Milana

Buda, TX 78610

(USA)

SUMMARY IN ENGLISH

Nitrones are highly versatile compounds in organic synthesis due to their diverse reactivity, mainly as 1,3-dipoles and electrophiles (in the presence of activating agents). Reactions of nitrones allow a facile introduction of heteroatoms in organic compounds and have some advantages over similar functional groups such as oximes, hydrazones and imines. Therefore, understanding mechanisms involved in nitrone reactivity is an extremely important goal.

Nitrone functional group consists of 3 atoms (C, N and O) that share 4 π electrons. Their typical reactivity includes electrophilic attacks to the O atom, nucleophilic attacks to the C atom (usually after electrophilic activation) and the most known 1,3-dipolar cycloadditions with unsaturated systems. Furthermore, nitrones are also attractive substrates for radical processes such as coupling reactions with unsaturated heteroatomic multiple bonds. Even though the most important nitrone reactivity is already known, there is still controversy regarding (i) concertedness of several cycloaddition reactions and (ii) involvement of diradical species in particular processes.

The present Ph.D. Thesis summarizes the studies carried out on several different nitrone-related processes. In particular, four nitrone reactions, whose mechanisms were not fully established, have been studied through DFT and topological (ELF and NCI) methods. The results are collected in the indicated published scientific papers. The reactions are:

- A) The mechanism of cyclodimerization of nitrones, a process apparently disallowed by the orbital symmetry rules. Several open and closed shell mechanisms were studied and, ultimately, we were able to prove that the reaction takes place through a bispseudopericyclic concerted mechanism. (*Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 517).
- B) The thermal E/Z isomerization of nitrones, a process observed with several nitrones bearing electron-withdrawing groups at the carbon atom. After ruling out both unimolecular torsional and oxaziridine-mediated mechanisms, as well as bimolecular concerted and zwitterionic stepwise ones, we determined that the preferred mechanism for this type of isomerization involved a diradical C-C coupling between two nitrone molecules. (*J. Org. Chem.* **2014**, 79, 8358).
- C) The reaction of nitrones with lithium ynolates and enolates. Some of these reactions take place through an only kinetic step that, actually, involves a two-stage, one-step process in which the formation of the two newly formed bonds is sequential. NCI and ELF analyses were also carried out to study the bond evolution along the reaction. (*J. Org. Chem.* **2015**, 80, 4076, lithium ynolates; *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4143, lithium enolates).

Índice

1.- Introducción general	1
1.1.- Nitronas y su reactividad	1
1.2.- Química computacional y su aplicación al estudio de mecanismos de reacción	3
2.- Objetivos de la investigación	7
3.- Metodología utilizada.....	9
4.- Discusión de resultados – Trabajos publicados.....	11
4.1.- Dimerización de nitronas	11
Copia del trabajo publicado (<i>Org. Biomol. Chem.</i> 2014 , 12, 517)	19
4.2.- Isomerización de nitronas.....	29
Copia del trabajo publicado (<i>J. Org. Chem.</i> 2014 , 79, 8358).....	39
4.3.- Reacción de nitronas con inolatos de litio	47
Copia del trabajo publicado (<i>J. Org. Chem.</i> 2015 , 80, 4076).....	55
4.4.- Reacción de nitronas con enolatos de litio	63
Copia del trabajo publicado (<i>Eur. J. Org. Chem.</i> 2015 , 4143)	73
5.- Conclusiones	83
6.- Referencias.....	85

1.- Introducción general

1.1.- Nitronas y su reactividad

La síntesis de sistemas nitrogenados es un área de enorme importancia dentro de la química orgánica. De entre las distintas estrategias sintéticas, cabe destacar el empleo de iminas como sustratos de partida¹ utilizando una variedad de reacciones,² principalmente adiciones nucleófilas.³ Sin embargo, existen otros sistemas con enlace múltiple C=N, como nitronas,⁴ oximas,⁵ sales de iminio⁶ e hidrazonas;⁷ que también pueden utilizarse en la preparación de compuestos nitrogenados (figura 1).

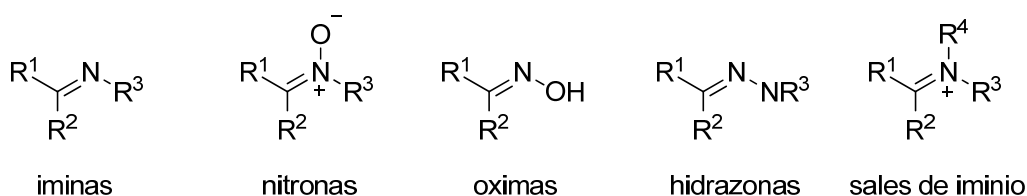


Figura 1: Principales tipos de compuestos con sistemas C=N.

El empleo de nitronas ofrece importantes ventajas respecto del resto, incluyendo las propias iminas tan extensamente empleadas.¹ Son compuestos fácilmente accesibles a través de métodos bien descritos en la literatura, sencillos de manipular debido a su elevada estabilidad y presentan una variada reactividad.⁴ En el grupo de investigación donde se ha realizado esta Tesis Doctoral, se está trabajando desde hace unos años en el desarrollo de metodologías de síntesis para compuestos nitrogenados, principalmente de interés biológico, utilizando nitronas como reactivos de partida.⁸

La reactividad del grupo funcional nitrona es consecuencia de su estructura, un sistema insaturado formado por tres átomos unidos linealmente ($C=N^+-O^-$) que comparten 4 electrones π . Los átomos de C, N y O constituyen un sistema π deslocalizado, pero, a la vez, el enlace C=N se encuentra fuertemente polarizado debido a la presencia del átomo de oxígeno. Esta doble característica hace que las nitronas, además de las extensamente estudiadas reacciones de cicloadición 1,3-dipolar,⁹ puedan emplearse en reacciones de adición nucleófila.^{8,10} Esta reactividad es, asimismo, modulable gracias a la presencia del átomo de oxígeno que permite la coordinación de metales y ácidos de Lewis.¹¹ De hecho, es necesario matizar que las nitronas no son *per se* electrófilos debido precisamente a que presentan un sistema π deslocalizado.[▲] Es

▲ Una prueba de la particular disposición electrónica de las nitronas se refleja en su solubilidad: Mientras que su polaridad hace que, en muchas ocasiones, no sean solubles en éter dietílico, la presencia del sistema π deslocalizado hace que en la mayoría de los casos sean solubles en tolueno.

necesaria la presencia de un agente coordinante (el metal o el ácido de Lewis mencionados) capaz de unirse al átomo de oxígeno para desplazar la densidad electrónica y hacer, ahora sí, electrófilo al átomo de carbono (figura 2).

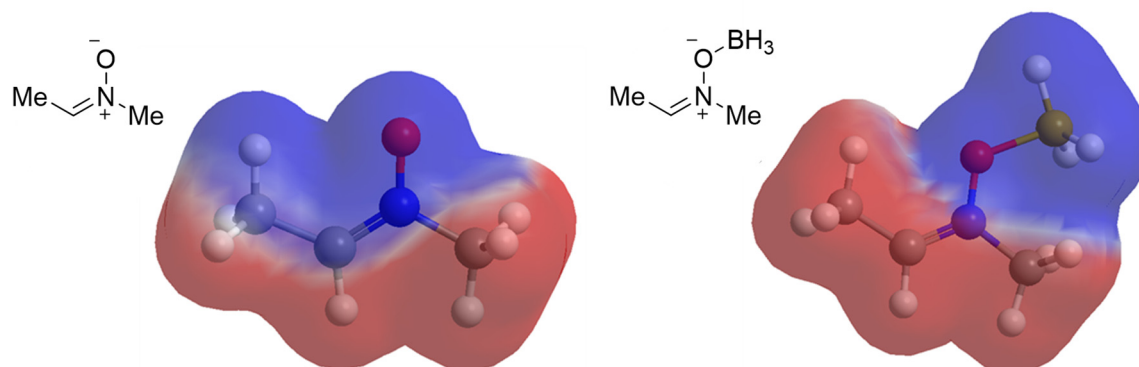
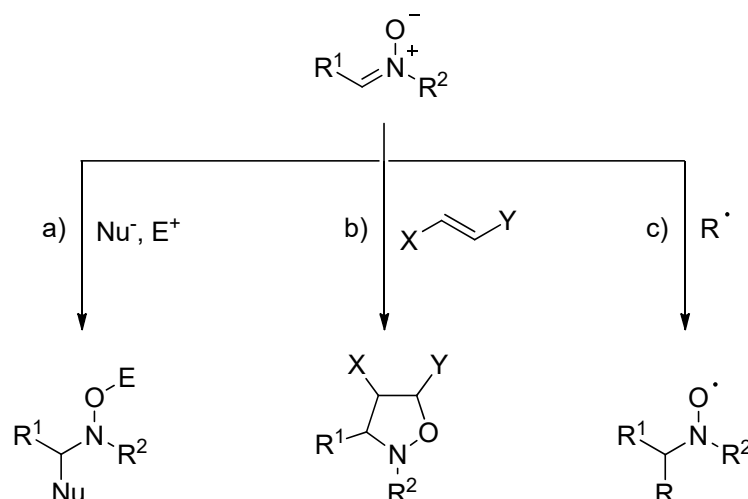


Figura 2: Desplazamiento de densidad electrónica en nitronas por efecto de la coordinación con un ácido de Lewis. En rojo se muestran las regiones electropositivas y, en azul, las electronegativas.

Las nitronas son capaces de participar también en diversas reacciones radicalarias de interés sintético¹² entre las que cabe destacar los acoplamientos mediados por yoduro de samario.¹³ Ello es debido a la presencia del enlace N-O y su capacidad para estabilizar un electrón desapareado.¹⁴ Esta característica hace que sean excelentes agentes para *spin-trapping*¹⁵ y se puedan emplear para la determinación de mecanismos de reacción radicalarios^{12b,16} o como agentes terapéuticos en enfermedades donde la formación de radicales parece ser un proceso determinante.¹⁷



Esquema 1: Reactividad de nitronas frente a: **a)** electrofilos/nucleófilos, **b)** sistemas insaturados (cicloadiciones 1,3-dipolares) y **c)** radicales.

La variada reactividad del grupo funcional nitrona mostrada, como 1,3-dipolo, electrófilo/nucleófilo o en reacciones radicalarias (esquema 1), hace que, en no pocas ocasiones, sólo con datos experimentales, no quede claro cuál es el mecanismo de las reacciones en las que participa. Por ejemplo, en nuestro grupo de investigación, se ha

encontrado recientemente que una aparentemente clásica cicloadición de iluros de nitrona es, en realidad, un proceso tándem de una reacción Michael seguida de una reacción de tipo Mannich.¹⁸ En situaciones como esta, los estudios computacionales pueden ser de gran ayuda y contribuir a entender con precisión el mecanismo concreto que tiene lugar en cada caso.

En la bibliografía es posible encontrar un gran número de estudios computacionales relacionados con la reactividad de nitronas. Una buena parte de estos estudios están dedicados a diversas reacciones de cicloadiciones dipolares “clásicas”,¹⁹ mientras que algunos menos tratan sobre reacciones de adición nucleófila,²⁰ principalmente de organometálicos.²¹ En otras ocasiones, como las estudiadas en esta Memoria, la reactividad del grupo nitrona como dipolo se encuentra muy cerca de su reactividad como electrófilo, e incluso de mecanismos dirradicálicos. Todo ello hace que, con frecuencia, **las reacciones con nitronas no sean lo que parecen**. Por esto, resulta fundamental llevar a cabo estudios mecanísticos en profundidad de estas reacciones que ayuden a comprender como transcurren, permitan entender los factores que las determinan, e incluso lleguen a predecir su reactividad y selectividad en diferentes condiciones.

1.2.- Química computacional y su aplicación al estudio de mecanismos de reacción

La química computacional es hoy una materia transversal en el estudio de las ciencias químicas, y como tal forma parte de muchos planes de estudio de grado y máster relacionados con la química. En general, se entiende por química computacional la aplicación de sistemas informáticos a la resolución de problemas químicos, principalmente relacionados con la estructura y reactividad de los compuestos.

A pesar de que las leyes determinantes de la estructura y reactividad de los compuestos químicos son conocidas desde que Schrödinger formulara en 1925 su famosa ecuación, no ha sido hasta finales del siglo pasado que la química cuántica (o teórica) pueda considerarse como una ciencia madura. Esto ha sido así fundamentalmente por dos razones: por una parte, la imposibilidad de resolver la ecuación exactamente, lo que ha obligado a desarrollar aproximaciones que limitan y hacen imprecisa su aplicación, y por otra, la disponibilidad de ordenadores suficientemente rápidos y potentes para llevar a cabo los cálculos correspondientes.²² El espectacular desarrollo experimentado en los últimos años, ha hecho que el interés por la química computacional haya trascendido del ámbito más básico y académico de la química teórica, a campos como la biología molecular o la farmacología, además de la química orgánica e inorgánica. Estas aplicaciones son especialmente interesantes

cuando la investigación en el laboratorio resulta impracticable, bien por su dificultad (baja estabilidad de los productos o condiciones de reacción difíciles) o bien por su alto coste.

Una de las aplicaciones más útiles que el químico orgánico sintético puede encontrar a la química computacional es la exploración de mecanismos de reacción difíciles de estudiar con técnicas experimentales, a pesar de que la realidad suele ser siempre mucho más compleja que cualquier cálculo que intente simularla. Estrictamente, la única forma de comprobar la fiabilidad de un método computacional es compararlo, en última instancia, con resultados experimentales de calidad. Sin embargo, el empleo de métodos computacionales también ha llevado, en algunos casos, a reinterpretar los resultados experimentales; avalando un mecanismo diferente del, hasta ese momento, plenamente admitido, como ha sucedido por ejemplo con la clásica reacción de Wittig.²³

Hasta hace algunos años, los resultados de la química computacional en la predicción de mecanismos de reacción eran más bien orientativos, por una serie de razones: métodos con excesivas simplificaciones, bases de cálculo demasiado pequeñas, y recursos computacionales limitados, principalmente. Sin embargo, el avance constante en el campo de la arquitectura informática, encargada del *hardware*, así como en la implementación de la química teórica en el *software* (métodos y bases de cálculo) ha hecho que lo que en tiempos eran problemas imposibles de afrontar, como por ejemplo la modelización de grandes sistemas biológicos, hoy sean abordables, ya que se dispone de herramientas mucho más potentes para simular los sistemas químicos. De hecho, es posible lograr resultados cuantitativos aceptables de forma relativamente rápida mediante DFT con las nuevas técnicas de cálculo.²⁴

Un ejemplo de la evolución en este campo de la química es el caso del funcional híbrido B3LYP,²⁵ método estrella hace tan solo 10 años, que hoy está completamente desfasado (usado por sí solo). B3LYP es un método que ha proporcionado resultados aceptables durante muchos años en el estudio de mecanismos reacción, en parte por su relativa sencillez, pero sobre todo por la compensación de errores que se produce en este tipo de cálculo.²⁶ Sin embargo, al ir creciendo los sistemas químicos objeto de estudio, se ha podido comprobar que falla al evaluar interacciones de largo alcance, infravalorándolas.²⁷ Hoy en día existen procedimientos para corregir empíricamente este error, como los desarrollados por Grimme.²⁸ Otra alternativa posible es el empleo de métodos más parametrizados, como los funcionales de Minnesota desarrollados por el grupo de Truhlar,²⁹ de los cuales M06-2X es su máximo exponente en cuanto a la evaluación de interacciones no covalentes y barreras de activación para las primeras series de elementos representativos.

Otro aspecto muy importante de química computacional es la base de cálculo empleada. Las populares, altamente personalizables y pequeñas bases de Pople, como 3-21G*, o 6-311G**,³⁰ son muy económicas computacionalmente, pero pueden incurrir en un gran error de superposición de base (*basis set superposition error*, BSSE).³¹

Existen formas de corregir este error, como la aproximación del hamiltoniano químico, o el método de contrapeso (*counterpoise*). Sin embargo, actualmente es posible minimizar considerablemente el BSSE con un uso de recursos razonable utilizando alguna de las bases 3 ζ más grandes de desarrollo más reciente, como las de Ahlrich (TZVP)³² o Dunning (cc-pVTZ).³³

Por otra parte, la simulación del disolvente resulta crítica para la correcta apreciación de barreras energéticas cuando se simulan reacciones en disolución,³⁴ que son la inmensa mayoría. Este efecto es más acusado cuanto mayor es la polaridad del disolvente. Antiguamente, era muy común dar los resultados de la simulación en fase gas. Hoy en día es posible incluso hacer dinámicas moleculares donde se haya incluido explícitamente un gran número de moléculas de disolvente. Sin embargo, y sin despreciar la inclusión de moléculas explícitas de disolvente cuando sea necesario, habitualmente es posible lograr muy buenos resultados mediante modelización implícita del disolvente, con aproximaciones como la del modelo del continuo polarizable (*polarizable continuum model*, PCM)³⁵ o la más reciente descrita por Truhlar³⁶ basada en la interacción de la densidad de carga del soluto con un modelo continuo de disolvente (*solvent model density*, SMD).

Finalmente, es necesario mencionar las técnicas de análisis topológico que, si bien existen desde hace algún tiempo,³⁷ solo recientemente se han popularizado en los estudios mecanísticos de las reacciones orgánicas: AIM,³⁸ ELF³⁹ y NCI.⁴⁰ En una primera aproximación, estas técnicas son capaces de transformar la densidad electrónica y sus flujos en conceptos de manejo habitual en química. “Átomos en moléculas” (*atoms in molecules*, AIM) encuentra los átomos presentes en la molécula y, a partir de ahí, proporciona información sobre los enlaces presentes en el sistema. La función de localización electrónica (*electronic localization function*, ELF) encuentra los pares de electrones presentes en el sistema (electrones internos, enlaces covalentes y pares libres), y es capaz de seguir su evolución a lo largo de una reacción, resultando muy útil para determinar el momento de formación de los enlaces químicos. Mediante ELF es posible conocer exactamente como los flujos electrónicos provocan cambios en los enlaces.⁴¹ En la bibliografía se pueden encontrar varios ejemplos que demuestran su utilidad.⁴² El análisis de las interacciones no covalentes (*non-covalent interactions*, NCI), la técnica de desarrollo más reciente, es una herramienta muy útil⁴³ para visualizar de una forma muy intuitiva enlaces de hidrógeno, repulsiones estéricas y otras interacciones débiles.⁴⁴ Dado que ELF proporciona información de la zona donde se localizan los electrones (enlaces y pares no compartidos) y las NCI tienen lugar donde la densidad electrónica es menor, podemos considerar que ambas herramientas son complementarias cubriendo todo el rango de interacciones electrónicas.

Todos estos avances permiten hoy en día estudiar los mecanismos de las reacciones químicas de forma mucho más detallada y fiable que hace unos años, haciendo posible la determinación, en la mayor parte de los casos, del mecanismo preciso de la reacción y sus aspectos estereoquímicos completamente.

2.- Objetivos de la investigación

Como ya se ha comentado, la diversa reactividad del grupo funcional nitrona hace que, en algunos casos, diferentes mecanismos puedan ser propuestos para explicar el producto final de una reacción dada. Tampoco hay que obviar que las características estéricas o electrónicas de los reactivos, o bien el medio de reacción, pueden ser los responsables de determinar el mecanismo que realmente opere en cada caso.

En este contexto, el principal objetivo de esta Tesis Doctoral ha sido **determinar computacionalmente el mecanismo de diversas reacciones de nitronas**, en las que no existía una propuesta mecanística precisa, no estaba suficientemente avalada, o parecía errónea.

En particular, se han estudiado las siguientes reacciones:

1) Ciclodimerización en nitronas.

Este proceso ocurre a pesar de estar aparentemente prohibido por la simetría orbitalica ya que puede parecer una ciclación térmica [4+4]. El objetivo del trabajo era determinar si realmente se violaba la prohibición de la simetría orbitalica o existía alguna otra explicación a través de un mecanismo concertado o por pasos, de capa cerrada o abierta.

2) Isomerización térmica *E/Z* de nitronas.

Esta reacción ocurre para algunas nitronas en ausencia total de luz. Se pretendía determinar si el mecanismo era unimolecular o bimolecular, o si entre las especies participantes se podía encontrar algún tipo de radicales.

3) Cicloadición de nitronas con a) inolatos de litio, o b) enolatos de litio.

Es conocido que las nitronas dan reacciones de cicloadición con inolatos y enolatos de litio. Estas reacciones pueden ser concertadas o por pasos, proporcionando en ambos casos el mismo producto final. El objetivo del trabajo realizado era estudiar con detalle el proceso de formación de los enlaces químicos, poniendo especial énfasis en su grado de concierto (magnitud y extensión de la formación de uno respecto al otro).

La finalidad última de la investigación descrita en esta Memoria ha sido obtener información precisa de los distintos mecanismos implicados en las reacciones estudiadas y la posibilidad de extrapolar dicha información a las reacciones que se llevan a cabo en el laboratorio de investigación donde se ha realizado el trabajo.

3.- Metodología utilizada

Para el estudio de las reacciones planteadas se emplearon diversos métodos computacionales, basados en la simulación de los sistemas químicos *in silico*, y cálculo de las diferentes propiedades termodinámicas asociadas a las mismas: energías de reacción y barreras de activación, principalmente. Además, una vez obtenidos los diferentes caminos de reacción, en algunos casos se estudió la topología de la reacción para determinar cómo el flujo y la disposición de los electrones en los diferentes estadios de la reacción afectan a la misma. Los programas informáticos que hicieron esto posible están implementados en diversos ordenadores del grupo, así como en los clústeres de supercomputación situados en el Instituto de Biocomputación y Física de Sistemas Complejos (BIFI, Universidad de Zaragoza). También fue de suma importancia el desarrollo de *scripts*, o archivos informáticos de órdenes para procesamiento por lotes, con el fin de extraer y procesar de forma eficiente la información necesaria de la ingente cantidad de datos generados en los cálculos realizados.

Todos los cálculos no topológicos se llevaron a cabo con el programa Gaussian09, revisión D.01.⁴⁵ La optimización de las geometrías moleculares de las especies implicadas (mínimos o estados de transición) se realizó con el funcional M06-2X,⁴⁶ el cual ya ha demostrado su fiabilidad en el cálculo de energías de activación,⁴⁷ en conjunción con una base de Dunning.^{33a,33c,48} Usualmente, para los primeros tanteos se utilizó la base 2 ζ cc-pVDZ, pero los cálculos definitivos cuyos datos aparecen en las publicaciones se efectuaron en 3 ζ con cc-pVTZ. En algún caso se consideró el uso de aug-cc-pVTZ, pero la inclusión de funciones difusas elevaba considerablemente el coste computacional, sin arrojar resultados sensiblemente mejores. Además, se ha descrito que el uso de una base mínimamente aumentada como cc-pVTZ es apropiada para la estimación de barreras energéticas,⁴⁹ por lo que M06-2X/cc-pVTZ se convirtió en nuestro estándar.

Sobre cada estructura encontrada correspondiente a un punto estacionario se efectuó un cálculo de frecuencias con el fin de clasificarla como mínimo de energía o estado de transición (ET), así como para conseguir las correcciones termoquímicas a la energía que nos permitieron evaluar ΔG , usando para ello las frecuencias sin ningún escalado. En el caso de encontrarnos frente a especies dirradicálicas, se llevó a cabo una corrección mediante proyección de spin con el fin de evitar la contaminación del estado singlete con estados de multiplicidad superior.⁵⁰ Sin embargo, ninguna de las energías empleadas en la discusión lleva dicha corrección, ya que su efectividad no ha sido demostrada por completo,^{50b,51} e incluso ha sido desaconsejada en cálculos DFT.⁵² Por último, el disolvente de la reacción para cada sistema se simuló implícitamente mediante el modelo del continuo polarizable (*polarizable continuum model*, o PCM).⁵³ Además, en las dos últimas investigaciones, se consideró necesario modelizar

explícitamente el disolvente (THF) que rodeaba al átomo de litio mediante la inclusión de moléculas de dimetil éter.

Mediante el análisis de la coordenada de reacción (*intrinsic reaction coordinate*, IRC)⁵⁴ aplicados a cada ET se comprobó que todos ellos unían los reactivos y productos correspondientes. Para el cálculo de los IRCs se usó el algoritmo HPC (*Hessian based predictor-corrector*) de Hratchian-Schlegel.⁵⁵ Adicionalmente, en los casos en los que se pretendía llevar a cabo estudios topológicos se procesó la geometría de cada punto del IRC independientemente, obteniéndose archivos de tipo WFN conteniendo la información de la función de onda en cada punto para su posterior uso.

Las interacciones no covalentes (*non-covalent interactions*, NCI)^{44,56} fueron calculadas a partir de dichos WFNs mediante el programa NCIPLOT, versión 3.0.⁵⁷ Se fijó un tope de 0.1 a.u. para la densidad electrónica (ρ), las isosuperficies se crearon para un valor de gradiente reducido (s) igual a 0.4, y se colorearon en escala RGB en función del valor de $\rho \frac{\lambda_2}{|\lambda_2|}$, entre -0.02 y 0.02 a.u. Los resultados se visualizaron con el *software* VMD.⁵⁸

También a partir de los WFNs se calculó la función de localización electrónica (*electron localization function*, ELF)⁵⁹ utilizando el programa TopMod09.⁶⁰ En el caso de representación visual de isosuperficies, se utilizó un valor de corte de 0.85 y el *software* VMD citado anteriormente. Para procesar la información relativa a poblaciones electrónicas se utilizó una hoja de cálculo, y para monitorizar la evolución de las cuencas, GaussView, versión 5.⁶¹ Éste último programa también se empleó para visualizar los resultados de Gaussian09 (geometrías moleculares, modos de vibración e IRCs).

Para la inclusión de imágenes en las publicaciones se utilizó el programa CylView.⁶² Para la generación de animaciones, las imágenes obtenidas con VMD o GaussView de todos los puntos de un IRC dado se unieron en una animación GIF.

4.- Discusión de resultados – Trabajos publicados

Este apartado se presenta dividido en cuatro subapartados, correspondientes a los cuatro artículos publicados de los que consta esta Memoria. En cada uno de ellos se hará un repaso de los conocimientos y experiencias previas al inicio del trabajo, hipótesis de partida, metodología empleada, principales problemas encontrados y resueltos y, finalmente, las conclusiones obtenidas en el trabajo realizado. Al final de cada subapartado, se incluye la publicación original a la que dio lugar el trabajo presentado.

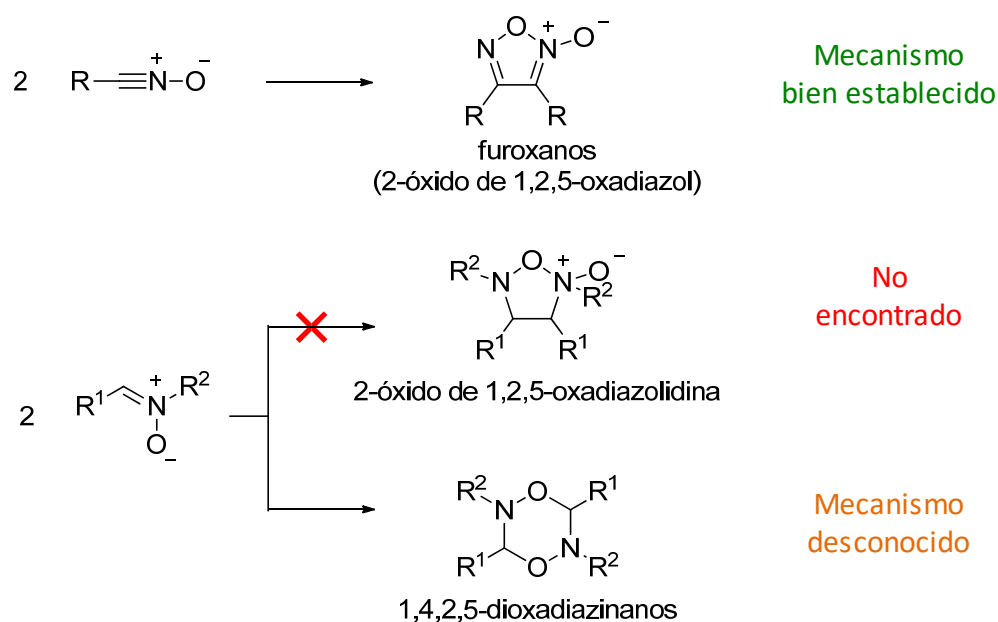
4.1.- Dimerización de nitronas

La cicloadición 1,3-dipolar es una reacción pericíclica típica que, siguiendo las reglas de Woodward y Hoffmann, involucra $[4\pi_s + 2\pi_s]$ electrones. En química sintética es muy común el uso de reacciones de cicloadición $(3 + 2)^*$ de 1,3-dipolos con sistemas insaturados, como olefinas o alquinos, para construir heterociclos de 5 miembros.⁶³ Algunos de los dipolos más utilizados son los óxidos de nitrilo y las nitronas, los cuales conducen a isoxazolinas e isoxazolidinas, respectivamente, tras su adición a alquenos.

Los óxidos de nitrilo pueden dimerizar con facilidad para dar ciclos de 5 miembros (furoxanos, 2-óxido de 1,2,5-oxadiazol) según se muestra en el esquema 2. Inicialmente se propusieron dos tipos de mecanismos para esta reacción: un proceso concertado consistente en una reacción de cicloadición 1,3-dipolar, y un mecanismo por pasos (de capa cerrada), donde la primera etapa suponía la formación de un enlace entre los dos átomos de carbono para dar un dinitrosoalqueno como intermedio. Finalmente, Houk, utilizando cálculos DFT, pudo establecer que la reacción tenía lugar por pasos, pero a través de un intermedio con carácter dirradicálico.⁶⁴

En comparación con los óxidos de nitrilo, el proceso de dimerización de nitronas es mucho menos frecuente y presenta un resultado muy diferente. De hecho, se ha observado solamente en unos pocos casos, correspondientes a nitronas cíclicas, y se forman compuestos cíclicos de 6 miembros (1,4,2,5-dioxadiazinanos), a diferencia de los anillos de 5 encontrado en el caso anterior (esquema 2).⁶⁵

* Se ha seguido la recomendación de la IUPAC de escribir entre corchetes los electrones implicados de cada fragmento y, entre paréntesis, el número de átomos linealmente conectados de cada fragmento. En este caso, por ejemplo, hablamos de una reacción de $[4 + 2]$ electrones, pero donde $(3 + 2)$ átomos linealmente conectados se ven implicados. Ver: IUPAC. *Compendium of Chemical Terminology*, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). XML on-line corrected version: <http://goldbook.iupac.org> (2006-) created by M. Nic, J. Jirat, B. Kosata; updates compiled by A. Jenkins. ISBN 0-9678550-9-8

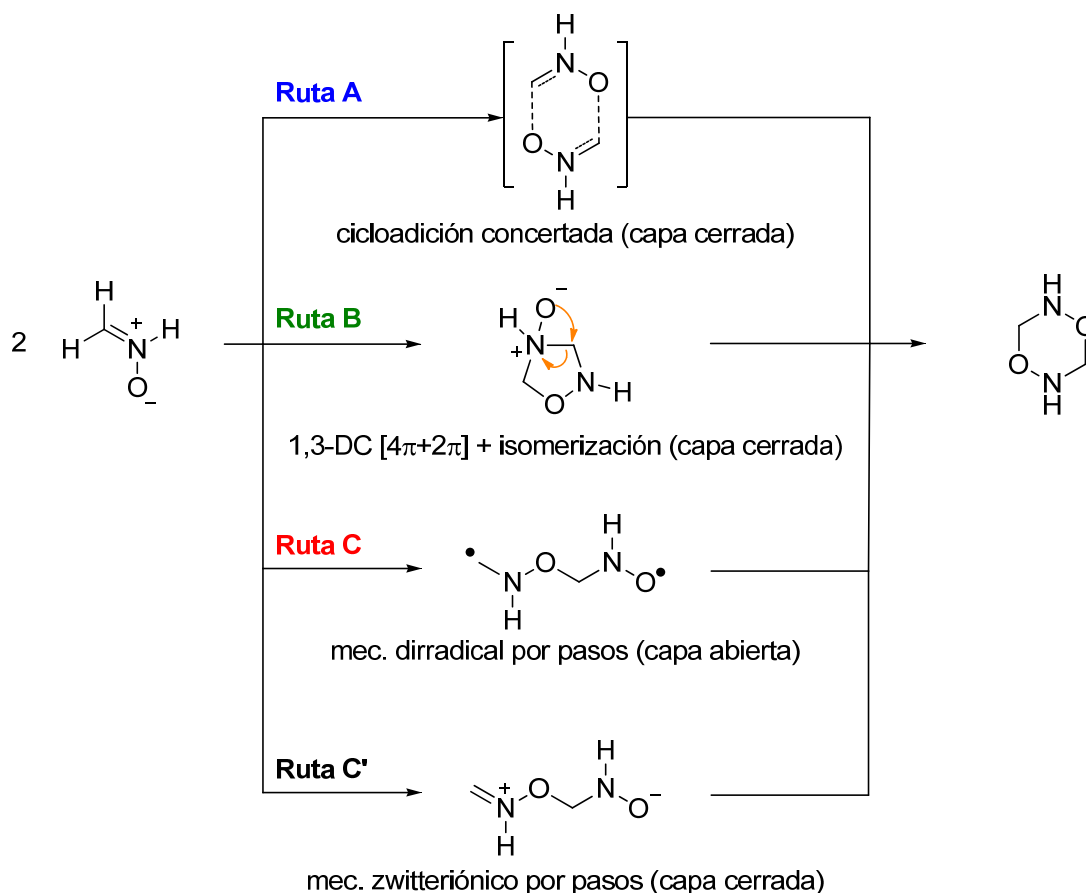


Esquema 2: Productos obtenidos en la dimerización de óxidos de nitrilos y nitronas.

Inicialmente, la explicación de esta dimerización (3 + 3) era objeto de cierta controversia, ya que el proceso parecía, formalmente, una cicloadición térmica [$4\pi_s + 4\pi_s$], desfavorecida por la simetría orbitalica, y no había hasta esa fecha evidencias experimentales o teóricas al respecto. Ali y colaboradores habían estudiado la ciclodimerización de varias nitronas de 6 miembros, pero se habían centrado sólo en aspectos configuracionales y conformacionales de la misma.⁶⁶ A pesar de que también hicieron una propuesta mecanística, ésta no estaba soportada por datos experimentales ni teóricos, por lo que era deseable llevar a cabo su comprobación. Dicha propuesta consistía en una cicloadición [$4\pi_s + 2\pi_s$] en la que una de las nitronas actuaba como dipolo y la otra como dipolarófilo, para dar como intermedio 4-óxido de 1,2,4-oxadiazolidina, que posteriormente isomerizaba a través de una reacción de expansión de anillo. Esta isomerización era una transposición [1,2] de tipo Meisenheimer y, en principio, requeriría condiciones enérgicas para llevarse a cabo.⁶⁷

A la vista de lo anterior, se decidió llevar a cabo un estudio computacional para determinar el mecanismo de la reacción de dimerización de nitronas. El estudio se inició considerando como modelo la nitrona más sencilla, *N*-óxido de metanimina, y las rutas mostradas en el esquema 3, tanto en fase gas como en disolvente.

Se estudió un mecanismo concertado, la cicloadición (3+3) (ruta A), y tres mecanismos por pasos (rutas B, C y C'). La ruta B se corresponde con la propuesta de Ali (cicloadición 1,3-dipolar y expansión de anillo), mientras que las restantes proponen la formación inicial de un enlace C-O, bien para dar un intermedio dirradicálico (ruta C), o bien un intermedio zwitteriónico (ruta C'). La ruta C puede considerarse en cierta medida análoga al mecanismo encontrado para óxidos de nitrilo, pero con acoplamiento C-O en vez de acoplamiento C-C.



Esquema 3: Mecanismos estudiados para la reacción de dimerización de nitronas.

Un resumen general con las conformaciones más estables de cada posible mecanismo se puede ver en la figura 3. Asimismo, en la publicación original se muestran todas las rutas con las estructuras detalladas de cada punto estacionario y su energía.

La dimerización a través de una cicloadición concertada (ruta A) resultó ser, sorprendentemente, el mecanismo energéticamente más favorable. Se encontraron dos ETs (isómeros conformacionales entre sí) conducentes al producto final por la ruta A: el primero llevó a una estructura silla más estable (C1), y el segundo a una estructura *twist* (T1), siendo el ET-*twist* el preferido, con una barrera de 33 kcal/mol en disolución (figura 3, ruta azul). El equilibrio conformacional entre ambos dímeros se puede establecer con facilidad en el producto final a través de la inversión piramidal de uno de los átomos de nitrógeno y un pequeño reajuste conformacional para pasar de *twist* a silla (o viceversa).

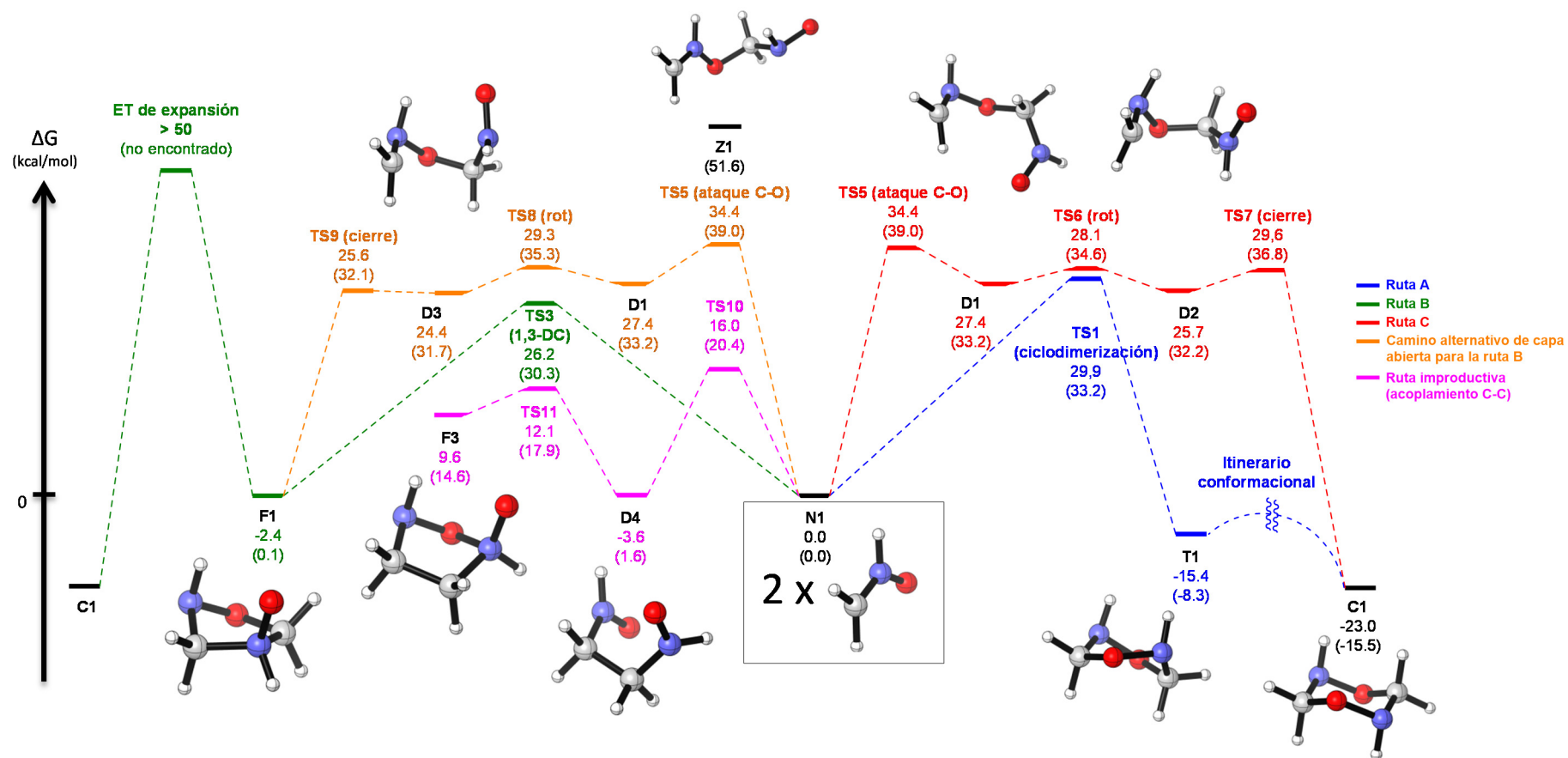


Figura 3: Resumen energético de todas las rutas estudiadas en la dimerización para el modelo más sencillo. El primer valor corresponde a la ΔG en fase gas, y el valor entre paréntesis a la ΔG en disolvente (diclorometano). Las estructuras mostradas corresponden a los mínimos de energía representativos de las diferentes rutas.

Para el resto de las rutas se localizaron los intermedios y estados de transición correspondientes, pero en todos los casos resultaron ser de mayor energía. Se calculó el perfil energético de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar indicada en la ruta B tanto en capa cerrada (concertada, figura 3, ruta verde), como abierta (dirradicálica por pasos, figura 3, ruta naranja), hasta llegar al cicloadducto (*endo* o *exo*); pero el subsiguiente ataque del átomo de oxígeno exocíclico, para dar una expansión de anillo, no pudo ser encontrado. Las exploraciones realizadas de la superficie de energía potencial apuntan a que, de existir, debería estar a más de 50 kcal/mol de los reactivos iniciales. Esto descartaba por completo la propuesta de Ali.

Por su parte, la ruta C, consistente en el acoplamiento dirradicálico C-O, resultó menos energética que la B, pero su etapa limitante (la primera), con una barrera de 39 kcal/mol en disolución, resulta también más energética que el mecanismo concertado (figura 3, ruta roja).

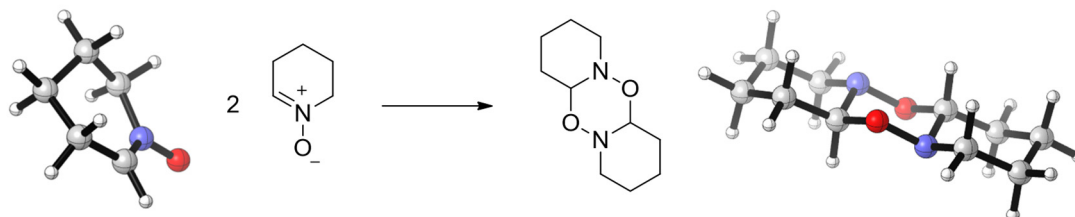
Finalmente, cabe destacar que un supuesto mecanismo zwitteriónico (ruta C') queda fuera de toda cuestión, ya que sólo se pudo localizar uno de los intermedios, y su energía era exorbitada: muy superior a la de los ETs del resto de mecanismos.

También es interesante remarcar la energía del acoplamiento dirradicálico C-C, el cual se estudió por analogía al mecanismo de dimerización de óxidos de nitrilo (figura 3, ruta fucsia). Curiosamente, los ETs encontrados fueron los más bajos, con barreras del orden de 20 kcal/mol; sin embargo, el producto obtenido era inestable a la ciclorreversión, así que se trataría de una vía muerta. No obstante, la información obtenida con estos cálculos guarda relación con el trabajo descrito más adelante en el apartado dedicado al proceso de isomerización de nitronas. En la tabla 1 se resumen las aproximaciones estudiadas y las barreras energéticas de la etapa limitante en cada caso.

Tabla 1: Barreras energéticas (kcal/mol) de la etapa limitante, en diclorometano, para cada una de las aproximaciones estudiadas (figura 3) para la dimerización de nitronas.

	ΔG (kcal/mol)
Ruta A (cicloadición concertada)	33.2
Ruta B (cicloadición 1,3-dipolar)	>50
Ruta C (acoplamiento C-O dirradicálico)	39.0
Ruta C' (mecanismo zwitterionico)	>50
(acoplamiento C-C dirradicálico)	20.4

Una vez realizado el estudio completo para la estructura modelo, se decidió ampliarlo a la nitrona cíclica de la que se tenían datos experimentales: *N*-óxido de 2,3,4,5-tetrahidropiridina. Esta nitrona dimeriza para dar el compuesto tricíclico indicado en el esquema 4, con un anillo central de 1,4,2,5-dioxadiazinano, cuya estructura presenta los tres ciclos con conformación silla y fusión *trans-trans* entre ellos.



Esquema 4: Dimerización de *N*-óxido de 2,3,4,5-tetrahidropiridina.

Este segundo estudio con la nitrona “real” confirmó los resultados obtenidos con el modelo simplificado: La ruta concertada directa (ruta A) es la preferida, la cual proporciona el producto final a través de un ET-*twist* y una serie de pequeños cambios conformacionales. Las rutas B y C resultan aún más difíciles para esta nitrona, por lo que el mecanismo queda establecido inequívocamente. La única pregunta que quedaba por contestar era la razón de la preferencia por este mecanismo, que aparentemente debería estar desfavorecido de acuerdo con las reglas de Woodward y Hoffmann de conservación de la simetría orbital.

Una interpretación clásica considerando los orbitales implicados en la dimerización indicaba que no son los 4 electrones del sistema π de la nitrona los que participan en la reacción, sino que lo hacen 2 de ellos, y otros 2 de los pares no compartidos que tiene el átomo de oxígeno. La reacción de ciclodimerización (3 + 3) es, por tanto, una **reacción bispseudopericíclica** implicando $[2n2\pi + 2n2\pi]$ electrones, y en la que no hay deslocalización cíclica circular completa de los mismos (figura 4), sino dos deslocalizaciones semicirculares simultáneas.

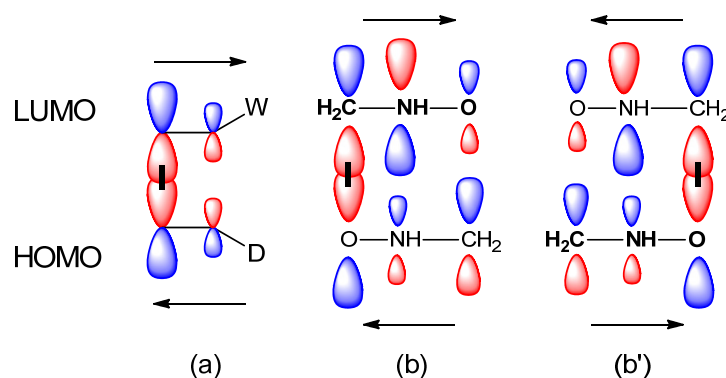


Figura 4: Flujo de electrones en un sistema dador-aceptor estándar (a) y en el sistema formado por dos nitronas (b y b', siendo cada figura representativa de la mitad de la circulación ocuriente).

Las reacciones pseudoperíclicas[♥] son bien conocidas⁶⁸ y entre ellas cabe destacar varios procesos de dimerización.⁶⁹ En 2007, Chamorro y col.⁷⁰ elaboraron una escala teórica basada en análisis ELF para clasificar la naturaleza de las reacciones períclicas y pseudoperíclicas.

En resumen, el estudio computacional realizado ha permitido proponer una explicación razonable para la reacción de ciclodimerización de nitronas. Este estudio muestra que, tanto para el modelo simplificado como para el caso real, en fase gas o en disolvente, el proceso (3 + 3) concertado es favorable energéticamente sobre el resto de alternativas propuestas. La aparente violación de las reglas de Woodward y Hoffmann, no es tal, ya que la reacción transcurre a través de un doble ataque simultáneo, del átomo de oxígeno nucleófilo de una molécula al átomo de carbono electrófilo de la otra.

A continuación, se presenta una copia del trabajo publicado.

♥ Una reacción pseudoperíclica es una transformación concertada en la que los cambios de enlace tienen lugar a través de una disposición cíclica de átomos en los que en uno o más de ellos los orbitales enlazantes y antienlazantes intercambian sus papeles. Un ejemplo es la prototropía de la acetilacetona. Ver: IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). XML on-line corrected version: <http://goldbook.iupac.org> (2006-) created by M. Nic, J. Jirat, B. Kosata; updates compiled by A. Jenkins. ISBN 0-9678550-9-8. doi:10.1351/goldbook. Last update: 2014-02-24; version: 2.3.3. DOI of this term: doi:10.1351/goldbook.P04932

[2n2 π + 2n2 π] Cycloadditions: an alternative to forbidden [4 π + 4 π] processes. The case of nitron dimerization†

Cite this: *Org. Biomol. Chem.*, 2014, **12**, 517

David Roca-López,^a Tomás Tejero,^a Pierluigi Caramella^b and Pedro Merino^{*a}

A theoretical study based on (U)M06-2X/cc-pVTZ calculations has been used to investigate the [3 + 3] thermal dimerization of nitrones to 1,4,2,5-dioxadiazinanes in both the gas phase and in dichloromethane solution. Calculations suggest that dimerization of nitrones takes place through a concerted mechanism involving a formal disallowed [4 π + 4 π] cycloaddition with a free energy barrier of 30.8 kcal mol⁻¹. The corresponding diradical and zwitterionic stepwise mechanisms have also been studied, but the located transition structures are kinetically disfavoured. An alternative mechanism through a five-membered ring intermediate formed by a classical [3 + 2] dipolar cycloaddition can also be discarded. The five-membered ring intermediate is unstable to cycloreversion and its isomerization to the final dioxadiazinane involves a high free energy barrier (68.6 kcal mol⁻¹). Calculations also show that the dimerization process is slower in dichloromethane than in the gas phase owing to the larger polarity of nitrones and that inclusion of diffuse functions at the studied level does not modify the observed results. The apparently disfavoured [3 + 3] dimerization of nitrones can actually be explained as a bispseudopericyclic [2n2 π + 2n2 π] process in which the favourable FO interactions between the nitron oxygen and the C=N π^* bypass the WH-forbidden process.

Received 7th October 2013,
Accepted 5th November 2013

DOI: 10.1039/c3ob42014k

www.rsc.org/obc

Introduction

The [3 + 2] cycloaddition reaction of 1,3-dipoles with olefinic dipolarophiles is one of the best known and most widely used methods for constructing five-membered heterocycles.¹ The reaction follows the Woodward–Hoffmann orbital symmetry rules. Among the most used 1,3-dipoles are nitrile oxides and nitrones leading to isoxazolines and isoxazolidines, respectively. Nitrile oxides **1** easily dimerize to give furoxans **2** through a stepwise mechanism *via* dinitrosoalkene diradicals as elucidated by Houk and co-workers.² Nitrones **3** also dimerize but to form 1,4,2,5-dioxadiazinanes **4** instead of the

corresponding five-membered 1,2,5-oxadiazolidine-2-oxides **5** (Scheme 1).³

Similar behavior has been observed for azomethine imines **6** which also dimerize, through a formal [3 + 3] cycloaddition, to give 1,2,4,5-tetrazinanes **7**.⁴

Contrary to the widely recognized dimerization of nitrile oxides, the analogous process with nitrones (and azomethine imines) is a rarely reported event witnessed previously in a few cases of cyclic nitrones. The explanation for these [3 + 3] cyclodimerizations is still controversial, especially because the dimerization process consists of an apparent unfavoured thermal [4 π + 4 π] cycloaddition reaction. In a recent report, Ali and co-workers investigated the cyclodimerization of several six-membered nitrones and proposed an alternative mechanistic rationale based on the formation of an intermediate 1,2,4-oxadiazolidine-4-oxide through a classical allowed [4 π + 2 π] cycloaddition reaction followed by a ring enlargement.⁵

Nevertheless the detailed mechanism is not known and no experimental or theoretical support is given. As a consequence, no information exists to date about the electronic and steric effects on dimerization of nitrones and the nature of the transition state(s) for such processes.

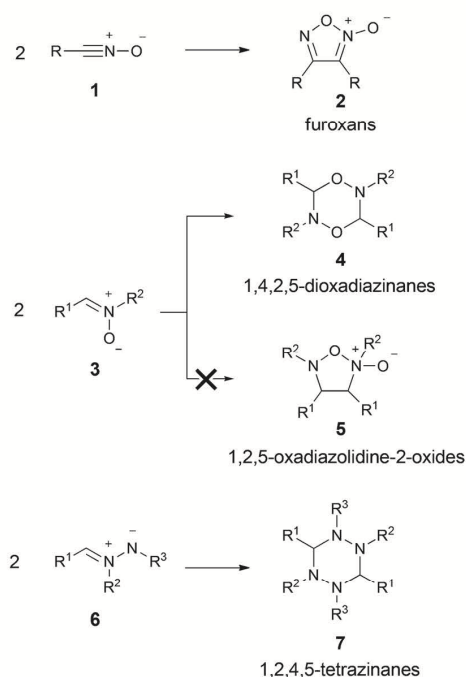
In this paper, we report DFT studies (both open- and closed-shell) on the dimerization of nitrones by using a simple model and further applying it to the dimerization of 2,3,4,5-

^aLaboratorio de Síntesis Asimétrica, Departamento de Síntesis y Estructura de Biomoléculas, Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (ISQCH), Universidad de Zaragoza, CSIC, E-50009 Zaragoza, Aragón, Spain.

E-mail: pmerino@unizar.es; Fax: +34 976 509726; Tel: +34 876 553783

^bDipartimento di Chimica Organica, Università degli Studi di Pavia, Viale Taramelli, 10, I-27100, Pavia, Italy

† Electronic supplementary information (ESI) available: Details on conformational itineraries; absolute (hartrees) and relative (kcal mol⁻¹) electronic and free energies at (U)M06-2X/cc-pVTZ, (U)M06-2X/aug-cc-pVTZ and PCM(DCM)/(U)M06-2X/cc-pVTZ levels of theory, including spin corrected energy values in the case of diradical species, stationary points and Cartesian coordinates of optimized structures. See DOI: 10.1039/c3ob42014k



Scheme 1 Dimerization of 1,3-dipoles.

tetrahydropyridine-1-oxide. Contrary to the formation of furoxans from nitrile oxides, theoretical studies predict that the formation of 1,4,2,5-dioxadiazinanes from nitrones takes place through a concerted mechanism.

Computational methods

All the calculations were performed using the Gaussian09 program.⁶ Molecular geometries were optimized with the M06-2X functional⁷ in conjunction with both cc-pVTZ and aug-cc-pVTZ basis sets,⁸ in order to compare differences by including diffuse functions. Analytical second derivatives of the energy were calculated to classify the nature of every stationary point, to determine the harmonic vibrational frequencies, and to provide zero-point vibrational energy corrections. The thermal and entropic contributions to the free energies were also obtained from the vibrational frequency calculations, using the unscaled frequencies. All the located transition states were confirmed to connect to reactants and products by intrinsic reaction coordinate (IRC) calculations.⁹ For all diradical transition states and intermediates, a spin-projection scheme has been used to estimate the energies of singlet diradical structures.¹⁰ However, the corresponding free energies are given without spin-correction since its effectiveness has not been completely demonstrated¹¹ (for a complete list of energy values after spin correction see ESI†). Full optimization calculations have been carried out both in the gas phase and considering solvent effects (CH₂Cl₂) with the PCM model.¹² The study has been

carried out, firstly, with a model consisting of the simplest nitronitrone, methanamine *N*-oxide **8**.¹³ Secondly, the system has been improved and the full real model consisting of 2,3,4,5-tetrahydropyridine-1-oxide has been used.

Results and discussion

Dimerization of methanamine *N*-oxide

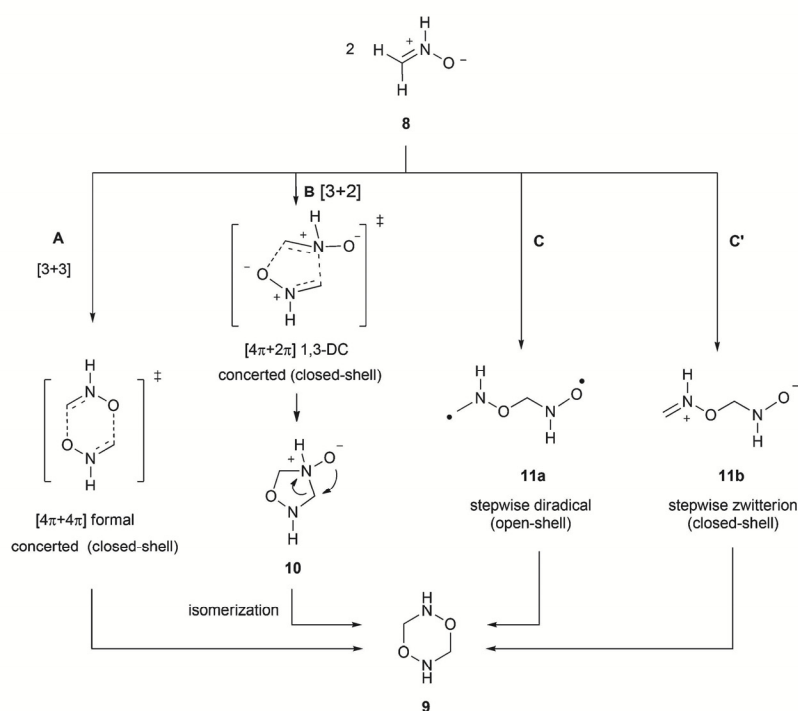
Four paths can be proposed for the dimerization of nitronitrone **8** to dioxadiazinane **9** (Scheme 2): (i) a concerted mechanism **A** corresponding to a [3 + 3] cycloaddition reaction involving a formal disallowed [4π + 4π] process; (ii) a mechanism **B**, suggested by Ali and co-workers,⁵ consisting of the initial formation of a five-membered intermediate **10** through a typical allowed 1,3-dipolar cycloaddition in which one molecule of nitronitrone acts as a dipole and the other one plays the role of a dipolarophile, followed by a second step in which intermediate **10** isomerizes to **9** through an intramolecular attack of the exocyclic oxygen atom. The latter concerted isomerization is a [1,2] sigmatropic shift of the Meisenheimer variety and it is disallowed according to the Woodward–Hoffmann rules. The [1,2] Meisenheimer rearrangement takes place under rather forcing conditions by cleavage of the *N*-alkyl (typically *N*-benzyl) to a diradical couple which recombines affording the rearranged isomer;¹⁴ (iii) a diradical (open-shell) mechanism **C** *via* intermediate **11a** or (iv) an alternative zwitterionic (closed-shell) mechanism **C'** through intermediate **11b**.

In summary, the dimerization takes place with at least one disallowed step (mechanisms **A** and **B**) or through diradical or zwitterionic intermediates (mechanisms **C** and **C'**). Note that mechanisms **B**, **C** and **C'** may combine since intermediate **10** is connected to intermediates **11a** and **11b** by homolytic or heterolytic cleavage of the C–N bond.

When we studied mechanism **A**, two transition states **TS1** and **TS2** were located for the concerted formation of **9**. Both transition structures correspond to *endo* (**TS1**) and *exo* (**TS2**) approaches¹⁵ leading to twist and chair conformations of **9**, respectively. The free energies (PCM = CH₂Cl₂/M06-2X/cc-pVTZ) associated with **TS1** and **TS2** are 33.2 and 34.4 kcal mol^{−1}, respectively. The geometries of the optimized TSs present similar C–O forming-bond distances (2.030 and 2.044 Å) (Fig. 1).

In both cases the process is completely synchronous as expected from the symmetry of the system. The reaction is exergonic (−8.3 kcal mol^{−1}) and calculations predict the preferential formation of twist **T1** through the more stable **TS1**. Interconversion of twist **T1** into chair **C1** has also been calculated and it can be carried out through a typical conformational course (see ESI†).

To investigate mechanism **B** we have located the corresponding transition structures **TS3** and **TS4** leading to **10** through a typical asynchronous concerted 1,3-dipolar cycloaddition. Calculations feature two approaches, *endo* and *exo*, corresponding to the formation of **F1** (*via* **TS3**) and **F2** (*via* **TS4**), respectively (Fig. 1). **F1** and **F2** are two invertomers of **10**



Scheme 2 Paths for dimerization of nitrones.

differing in the relative orientation between the hydrogens attached to both nitrogen atoms (*trans* for **F1** and *cis* for **F2**). The forming C–N and C–O bonds in **TS3** are 2.302 and 1.746 Å, and in **TS4** are 2.311 and 1.678 Å, respectively. Those forming bond lengths are in agreement with asynchronous concerted processes in both cases. The calculations predict essentially the same energy barrier for *endo* (30.3 kcal mol^{−1}) and *exo* (30.2 kcal mol^{−1}) approaches. These energy barriers are lower by *ca.* 3 kcal mol^{−1} than those found for the concerted [3 + 3] dimerization (Scheme 2, mechanism A).

The allowed [3 + 2] cycloaddition is kinetically more favourable than the [3 + 3] dimerization but it is thermodynamically disfavoured since the 1,2,4-oxadiazolidine-5-oxides **F1** and **F2** are fleeting intermediates unstable to cycloreversion. The intramolecular ring enlargement of 1,2,4-oxadiazolidine-5-oxide **10** to the experimentally observed 1,4,2,5-dioxadiazinane **9** involves a very high barrier. Unfortunately, no transition state for the formation of **9** from **10** could be found starting from either **F1** or **F2**. However, a scan of the potential energy surface for such a transformation revealed that a minimum value of the corresponding transition states should be higher than 50 kcal mol^{−1}, thus rendering the process unfavourable.¹⁶

Accordingly, the rate-limiting step for the dimerization of nitrones through the formation of **10** is the isomerization of such an intermediate to **9**, a process clearly higher in energy than the concerted process (Scheme 2, mechanism A). This point has been corroborated by locating the corresponding

transition structure for the dimerization of cyclic nitrones as described below.

We have also investigated the formation of **9** through the stepwise mechanisms (Scheme 2, mechanisms C and C'). The diradical intermediate **D1** (**11a**) and the corresponding transition structure could be located. The corresponding zwitterionic intermediate **Z1** (**11b**) was also located but it lies too high, 18.4 kcal mol^{−1} above intermediate **11a**, making the zwitterionic path untenable. The diradical intermediate **D1** (**11a**) lies at 33.2 kcal mol^{−1} above the reactants, at the same energy of the lowest **TS1** of the concerted path. The formation of diradical intermediate **D1** takes place however *via* transition state **TS5** with a barrier of 39.0 kcal mol^{−1} (Fig. 2)¹⁷ with a forming C–O bond of 1.566 Å. **TS5** is 5.8 kcal mol^{−1} higher than the lowest **TS1** of the concerted mechanism A. Consequently, at this point, calculations rule out a determining role of the diradical path in the dimerization, too.

In **D1** the two nitrogen atoms adopt an anticlinal orientation with a dihedral angle N–O–C–N of 168.3° and are connected to the dioxadiazinane chair **C1** through rotation around the newly formed C–O bond to afford **D2**, in which the dihedral angle N–O–C–N is 53.7°. The barrier height for this rotational step (through **TS6**) is only 1.4 kcal mol^{−1}. Finally, an intramolecular radical coupling of **D2** generates chair **C1** *via* formation of the second C–O bond. The transition state **TS7** is shown in Fig. 2 and the free energy for this step is 4.6 kcal mol^{−1}. The length of the C–O forming bond in **TS7** is 2.499 Å.

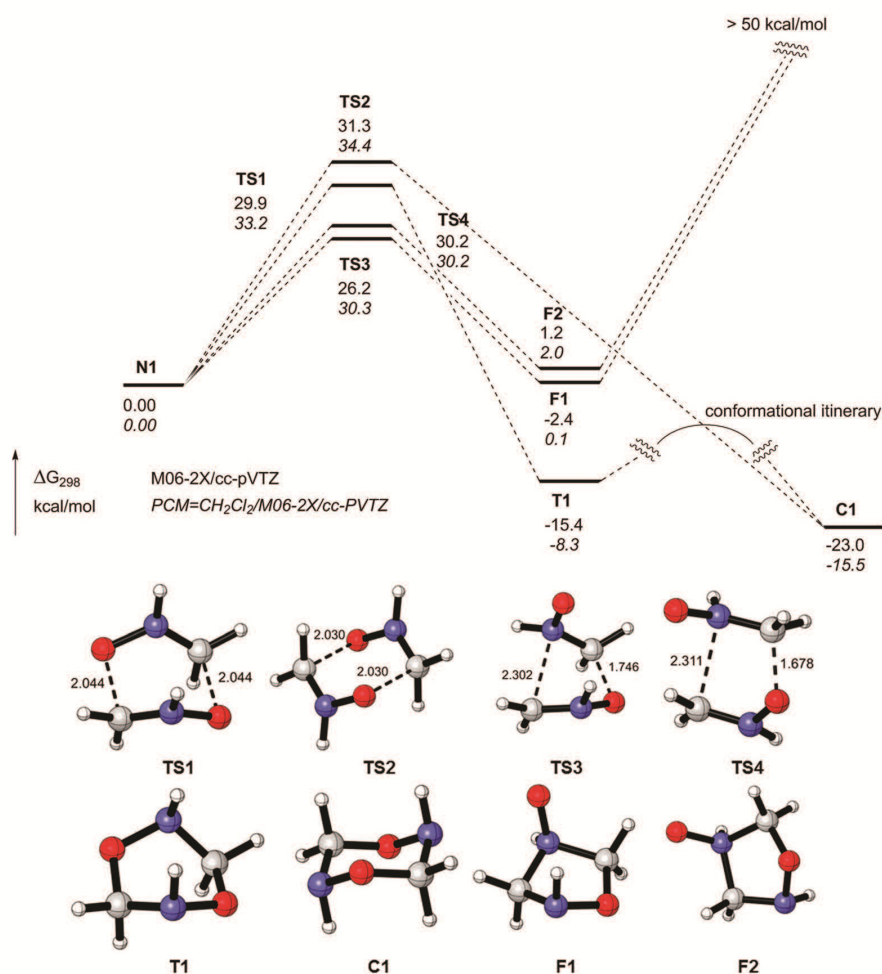


Fig. 1 Dimerization processes of methanamine oxide **6** to 1,4,2,5-dioxadiazinanes **9** through concerted processes computed at the M06-2X/cc-pVTZ level of theory in the gas phase (normal font) and considering solvent effects (PCM = CH₂Cl₂, italic font).

The diradical intermediate **D1** (**11a**) is also connected to the five-membered ring **10** by forming the N–C bond.¹⁸ The rotational **TS8** affords **D3**, which rearranges into **F1** with a practically non-existing barrier **TS9** (0.4 kcal mol^{−1}). The located **TS9** is also a diradical species with one electron mainly on the terminal oxygen and the other one delocalized between the terminal carbon atom and the adjacent nitrogen. The forming N–C bond length is 2.551 Å and the two nitrogen atoms are in a synclinal conformation with a dihedral angle N–O–C–N of −23.9°.

Again, even though it is possible to consider a mechanism involving the formation of **F1** followed by a stepwise diradical Meisenheimer rearrangement to the dioxadiazinane **C1** through the fleeting equilibrating diradicals **D1**, **D2** and **D3**, the rate-determining step is the high lying barrier of **TS7** (36.8 kcal mol^{−1}), which is 3.6 kcal mol^{−1} higher than the lowest **TS1** of the concerted mechanism **A**, rendering the whole process unfavourable.

In order to compare the process with the previously reported one for nitrile oxides by Houk and co-workers,² we also investigated the diradical coupling of nitrones through carbon atoms en route to the hitherto not observed 1,2,5-oxadiazoline-2-oxides **13**. We modeled the formation of **13** through diradical **12** (Scheme 3). In nice agreement with Houk's results on nitrile oxides, the intermediate diradical **D4** (**12**) forms easily through **TS10** with a remarkably lower barrier than that of **TS5** (by 18.6 kcal mol^{−1}, Fig. 2), but is unstable to reversion (1.6 kcal mol^{−1} above the addends). The forming C–C bond in **TS10** is 2.027 Å. Intermediate **D4** adopts an orientation with a dihedral angle N–C–C–N of −61.6° in which the nitrogen atoms adopt a *gauche* relative disposition.

The formation of the final 1,2,5-oxadiazoline-2-oxide **F3** (**13**) takes place through transition state **TS11** which showed a N–O forming bond of 1.954 Å. Compound **F3** is less stable than the corresponding diradical **D4** by 13 kcal mol^{−1}. The

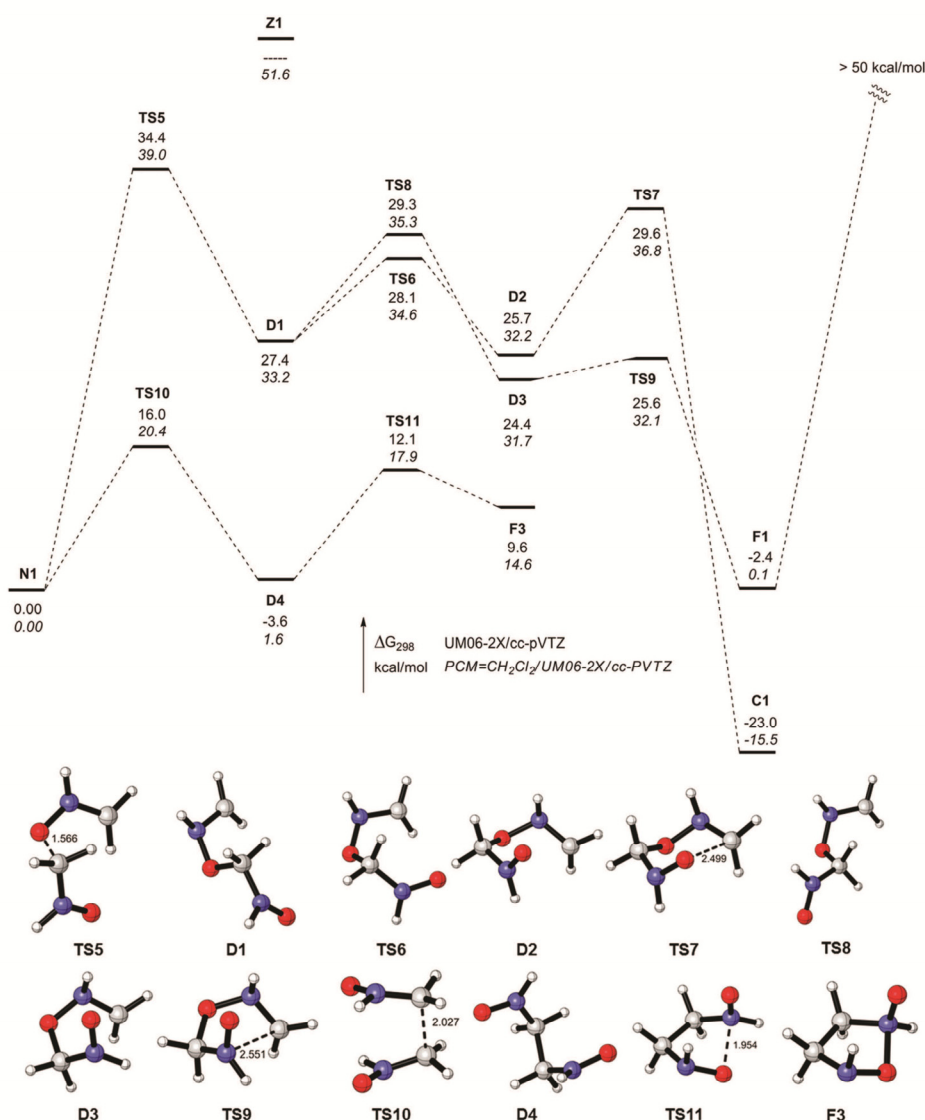
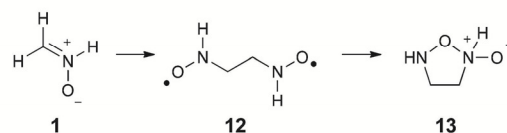


Fig. 2 Dimerization process of methanimine oxide **6** to 1,4,2,5-dioxadiazinane **9** through diradical processes computed at the UM06-2X/cc-pVTZ level of theory in the gas phase (normal font) and considering solvent effects (PCM = CH₂Cl₂, italic font).

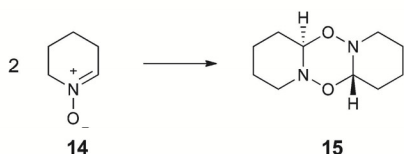
different behavior observed for nitrones with respect to nitrile oxides might be due to the instability of the corresponding five-membered dimer **F3** whose formation is thermodynamically disfavoured with respect to **C1**.

In summary, we have considered for the methanimine oxide model both direct and two-step dimerization processes being calculated in closed- and open-shell environments. The inclusion of diffuse functions does not modify the results obtained at a triple Z level (see ESI†). In general, the activation energies in DCM increase between 3–4 kcal mol⁻¹ for concerted mechanisms and 5–6 kcal mol⁻¹ for diradical processes.



Scheme 3 Diradical coupling of nitrones through carbon atoms.

The preliminary data indicate that the process is favoured through the concerted (closed-shell) pathway represented in Fig. 1 (Scheme 2, mechanism A).



Scheme 4 Dimerization of 2,3,4,5-tetrahydropyridine-1-oxide **14**.

Dimerization of 2,3,4,5-tetrahydropyridine-1-oxide

We have also investigated the classical case of the dimerization process of the cyclic nitronium **14** which leads to the tricyclic dioxadiazinane **15** (Scheme 4). In 1956 early attempts to prepare the 2,3,4,5-tetrahydropyridine-1-oxide by oxidation of *N*-hydroxy-piperidine afforded only the dimer **15**.^{3a} The dimeric structure was attributed on the basis of cryoscopy. Later an X-ray structure determination confirmed the dimeric structure, which is all-*trans*, having *trans-trans* ring fusion.^{3b} Only three decades later the 2,3,4,5-tetrahydropyridine-1-oxide **14** could be obtained by performing a careful oxidation with yellow mercury oxide at 0 °C.^{3c} The 2,3,4,5-tetrahydropyridine-1-oxide **14** is a very reactive nitronium in 1,3-dipolar cycloadditions and could be trapped quantitatively with reactive dipolarophiles in solvents at 35 °C.^{3c-e} Only with unreactive dipolarophiles (e.g. 1-hexene) dimerization competes.

In the case of the methanamine oxide model, the free energy profile supports a concerted (3 + 3) dimerization. In spite of this preference, we checked also the other possible mechanisms to verify the reproducibility of our results for nitronium **14**. The inclusion of diffuse functions was not considered because of the high computational cost associated with Dunning basis sets and because of the minimal differences observed in the previously studied model (methanamine oxide). The PCM model using dichloromethane as a solvent was employed in all the calculations.

Fig. 3 shows the calculated energetics for the dimerization of **14** through the direct concerted pathway (mechanism A). Two different approaches of the nitroniums lead to two transition structures, **TS12** and **TS13**, with very similar barriers of 30.8 and 30.4 kcal mol⁻¹, respectively. These values are in agreement with the experimental observation that dimerization takes place with a half-life of days at 35 °C.^{3c,20}

From the more stable **TS13** conformer **T2** is formed. This conformer corresponds to a not observed dimer having an axial bridge-head carbon (*trans-cis* fusion). In fact, **T2** is thermodynamically unfavoured (0.8 kcal mol⁻¹) and unstable to cycloreversion.

On the other hand **TS12**, only 0.4 kcal mol⁻¹ higher in energy than **TS13**, leads to **C2** having a *trans-trans* fusion. The compound **C2** is 7.7 kcal mol⁻¹ more stable than **T2** and thus it is possible to conclude that the formation of **C2** is thermodynamically favoured. Moreover, through a typical conformational itinerary (see ESI†) **C2** is transformed into the more stable (−11.6 kcal mol⁻¹) **C3** having an all-*trans* disposition with all non-H bonds in an equatorial orientation. In **TS12** both

forming bonds are identical (2.010 Å) and the two nitronium systems form a completely symmetric transition structure.

The alternative mechanism through a five-membered ring intermediate has also been investigated (Fig. 3). Two different TSs **TS14** and **TS15** were located with free energies of 32.7 and 31.5 kcal mol⁻¹, leading to *cis* and *trans* five-membered rings **F4** and **F5**. The two [3 + 2] adducts **F4** and **F5** differ significantly in free energies, 22.7 and 9.7 kcal mol⁻¹, owing to the steric hindrance of the *cis* substituents. The more stable *trans* **F5** is connected through conformational equilibria (see ESI†) to a slightly lower **F6** which lies 7.7 kcal mol⁻¹ above the reactants. Note, however, that **F6** is also raised by more than 7 kcal mol⁻¹ with respect to the unhindered [3 + 2] methanamine *N*-oxide cycloadduct **F1**. The rate-limiting step of this mechanism is, however, the transformation of the *trans* [3 + 2] adduct **F6** into the dioxadiazinane **C3** through **TS16**. The barrier height for this last step – a WH disallowed concerted [1,2] Meisenheimer rearrangement – is 68.6 kcal mol⁻¹, demonstrating that this mechanism is not viable for the formation of the dioxadiazinane.

Steric effects affect remarkably the role of the diradical mechanism by lifting the energy of the diradical intermediates with respect to the results observed for the methanamine *N*-oxide model. The diradicals **D5** and **D6**, equivalent to **D1** and **D2** in the methanamine *N*-oxide model, were also located but lie well above the concerted transition structures **TS12** and **TS13**, making the diradical path not competitive.

Theoretical remarks

The preference of the dimerization of nitroniums for the [3 + 3] concerted process stands in marked contrast with the dimerization of nitrile oxides reported by Houk and co-workers² which was clearly demonstrated to follow a diradical stepwise mechanism. The predilection of nitroniums for the concerted [3 + 3] dimerizations is somewhat perplexing since the dimerizations are formally thermally disallowed [4π + 4π] processes according to the Woodward–Hoffmann rules. The WH rules for cycloadditions are however based on symmetry arguments and do not necessarily apply to the cycloadditions of unsymmetrical addends. In the well-known case of [2 + 2] ionic cycloadditions the forbidden nature of the pericyclic [2π + 2π] process is avoided by adopting a two-step mechanism involving the formation of zwitterionic intermediates which then collapse to the cyclobutane.¹⁹ In the case of the nitronium [3 + 3] dimerization, the concerted nature of the process is instead maintained, but its forbidden nature is relaxed by the asymmetry of the addends. The frontier orbitals of nitroniums are mainly located at the nitronium carbon (LUMO) and the nitronium oxygen (HOMO)²⁰ and the favourable double coupling of the electrophilic C and nucleophilic O ends of nitronium accounts for the formation of the dioxadiazinane dimers.

Fig. 4 compares the HOMO–LUMO interactions in the [2 + 2] ionic cycloadditions (a), [3 + 3] nitronium dimerizations (b and b') and the related case of azomethine ylides (c). The

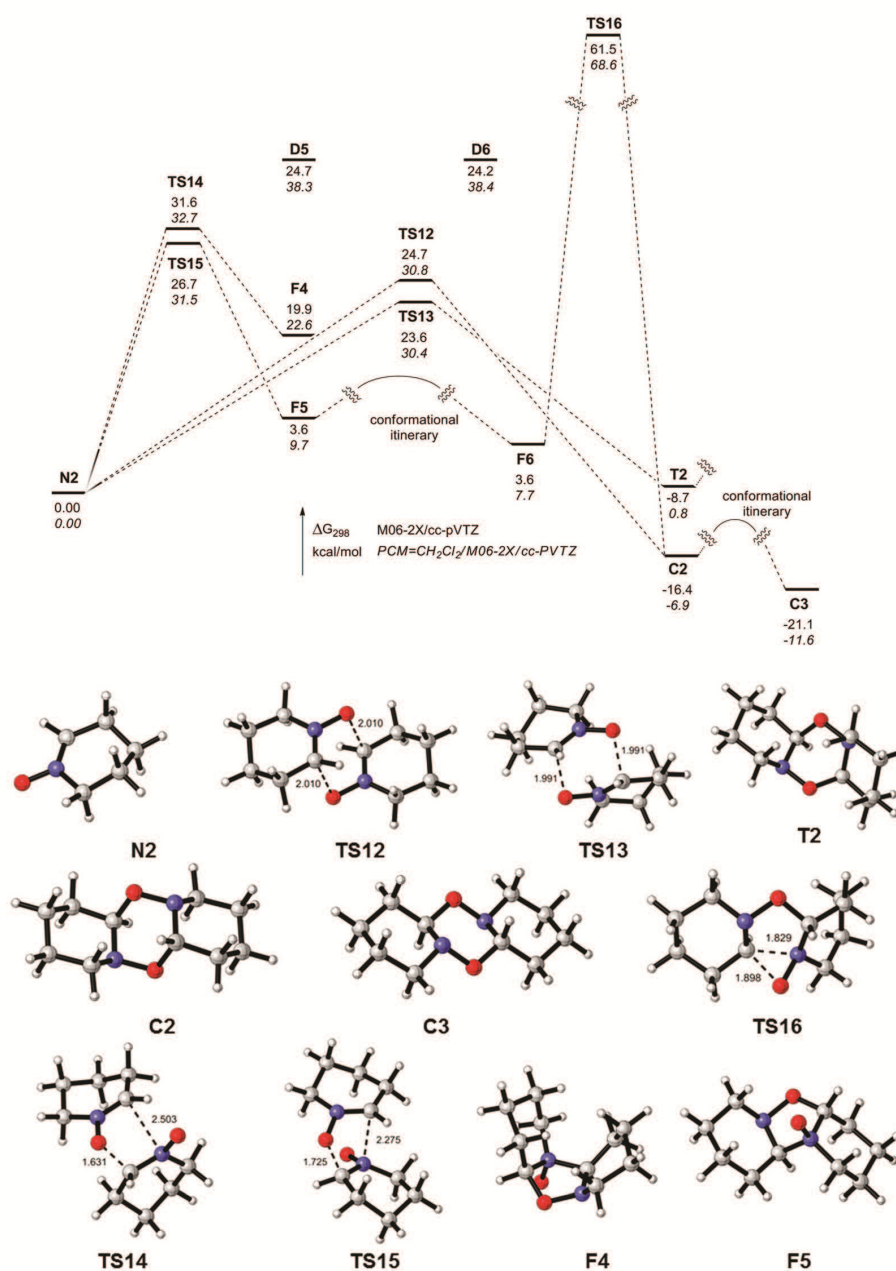


Fig. 3 Dimerization process of nitrone 14 (N2) to 15 (C3) through concerted processes, computed at the M06-2X/cc-pVTZ level of theory in the gas phase (normal font) and considering solvent effects (PCM = CH₂Cl₂, italic font).

two different nitrones involved in the dimerization are represented in plain and bold text to illustrate the HOMO–LUMO and LUMO–HOMO interactions between the addends.

In the azomethine ylide symmetrical case, the FOs are of different symmetry and do not overlap (Fig. 4c). The HOMO–LUMO overlap is relieved in the concerted dimerizations since the overlaps between the 1,3-dipole ends differ in sign and

cancel each other. On the other hand, in the case of [2 + 2] ionic cycloadditions (Fig. 4a) and [3 + 3] nitrone dimerizations (Fig. 4b and b') a sizeable overlap is evident as well as the favourable dipolar interactions exemplified by the antiparallel arrows. In the nitrone dimerizations, also noteworthy is the secondary overlap interaction between the orbitals at N which explains the striking preference for the *endo* TS.

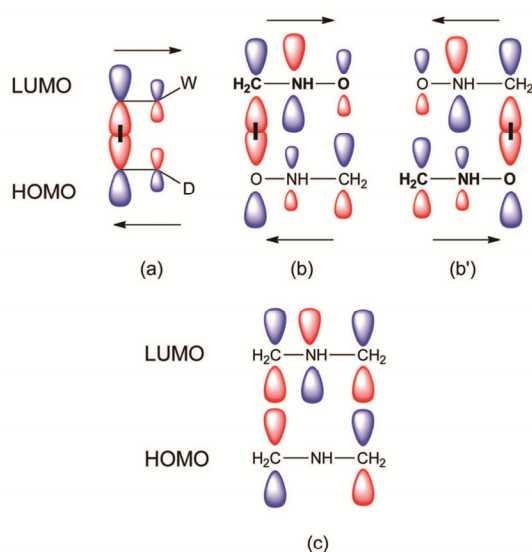


Fig. 4 The sizable HOMO–LUMO overlaps in the [2 + 2] ionic cycloadditions (a), nitron [3 + 3] concerted dimerizations (b and b') and azomethine ylides (c).

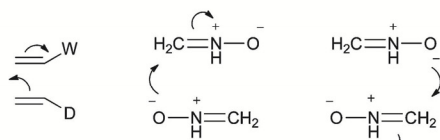


Fig. 5 The 4 electron shift promoted by HOMO–LUMO interaction in the [2 + 2] ionic cycloadditions and the independent disjoint double 4 electron shift in the nitron [3 + 3] concerted dimerizations [2n2 π + 2n2 π].

Fig. 5 stresses the similarity of the single 4 electron shift in the [2 + 2] ionic cycloadditions and the complementary disjoint (in different regions of space) double 4 electron shift in the nitron [3 + 3] concerted dimerizations. Such a double shift is not possible in the symmetrical azomethine ylide concerted dimerizations because of lack of HOMO–LUMO overlap but it would be possible for azomethine imines. With respect to the zwitterionic stepwise route, the concerted [3 + 3] nitron dimerizations combine the more favourable double 2n2 π interactions and dipolar interactions. The nitron concerted dimerizations involve two disjoint 4 electron shifts and are not pericyclic processes, *i.e.* they have a cyclic perimeter but no cyclic delocalization.

Owing to the lack of cyclic delocalization these concerted dimerizations belong to the pseudopericyclic variety. As originally defined by Lemal in the case of a sigmatropic auto-merization, “a pseudopericyclic reaction is a concerted transformation whose primary changes in bonding compass a cyclic array of atoms, at one (or more) of which nonbonding and bonding atomic orbitals interchange roles”.²¹ Birney has extensively studied pseudopericyclic chelotropic

decarboxylations²² and cycloadditions²³ and evidenced that these pseudopericyclic processes have usually two of these interchanges.

In our [3 + 3] dimerizations there are four of these interchanges (at the two oxygens and the two nitrogen sites) as depicted in the [2n2 π + 2n2 π] processes of Fig. 5. We name then the [3 + 3] dimerization as a bispseudopericyclic process to stress its parentage and differences. Bispseudopericyclic processes should be typical for the dimerization of 1,3-dipoles as represented by $a = b + -c-$ (or $X = Y - Z$), but their ease depends upon the relative electrophilicity and nucleophilicity of the dipole ends a and $c-$, as well as on the competition of other possible competing events (in the case of nitrile oxide the Houk diradical dimerization is the lowest path, where nitron diradicals are still easily formed but the path is a dead end).

Conclusions

The mechanism of the puzzling (3 + 3) dimerization of nitrons has been addressed. DFT calculations show that a [3 + 3] concerted path is favoured over the ring enlargement of an intermediate 3 + 2 cycloadduct and diradical or zwitterionic paths as well. Despite the formal WH-forbidden process the asymmetry of the addends allows for stabilizing FO interactions and favourable dipolar interactions between the addends. The independent double coupling of the nucleophilic O and electrophilic C ends of nitron in the [3 + 3] dimerization lifts the cyclic delocalization and leads to a pseudopericyclic process.

Acknowledgements

The authors acknowledge the Spanish Ministry of Science and Innovation (MICINN) and FEDER (EU) for financial support (Madrid, project CTQ2010-19606). We acknowledge the Institute of Biocomputation and Physics of Complex Systems (BIFI) at the University of Zaragoza for computer time at clusters Terminus and Memento. We also thank Dr Víctor Polo (University of Zaragoza) and Dr Ramón Hurtado-Guerrero (BIFI) for helpful discussions. One of us (D.R.-L.) thanks the Spanish Ministry of Education (MEC) for a pre-doctoral grant (FPU program). Molecular graphics have been performed with CYLview 1.0 software (C. Y. Legault, University of Sherbrooke, Canada).

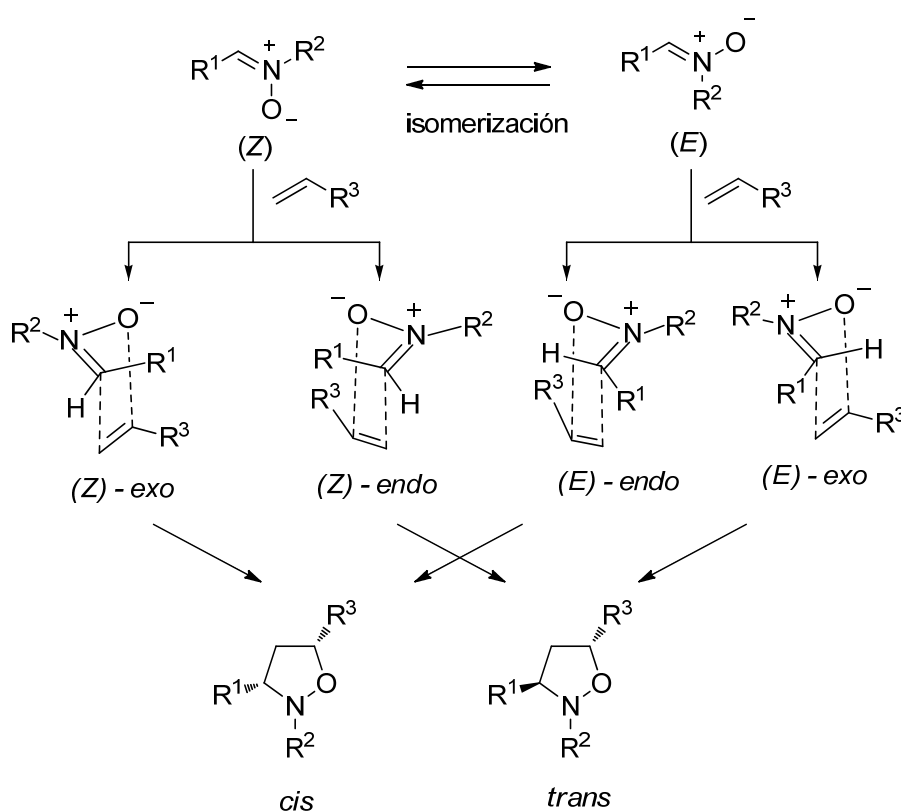
Notes and references

- 1 *Synthetic applications of 1,3-dipolar cycloaddition chemistry toward heterocycles and natural products*, ed. A. Padwa and W. H. Pearson, John Wiley & Sons, New York, 2002.
- 2 Z.-X. Yu, P. Caramella and K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 15420–15425.
- 3 (a) J. Thesing and H. Meyer, *Chem. Ber.*, 1956, **89**, 2159–2167; (b) A. R. Katritzky, R. Patel, S. Saba, R. L. Harlow and

- S. H. Simonsen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1978, 818–821; (c) S. A. Ali and M. I. M. Wazeer, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1986, 1789–1792; (d) A. Alsaiee and S. A. Ali, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 6635–6644; (e) B. A. Moosa and S. A. Ali, *Tetrahedron*, 2009, **65**, 8231–8243.
- 4 R. Grashey, in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, ed. A. Padwa, John Wiley and Sons, New York, 1984, pp. 733–814.
- 5 S. A. Ali, A. Alsaiee and M. I. M. Wazeer, *J. Phys. Org. Chem.*, 2010, **23**, 488–496.
- 6 M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski and D. J. Fox, *Gaussian 09 (Revision A.1)*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- 7 Y. Zhao and D. G. Truhlar, *Acc. Chem. Res.*, 2008, **41**, 157–167.
- 8 (a) D. E. Woon and T. H. Dunning Jr., *J. Chem. Phys.*, 1993, **98**, 1358–1371; (b) R. A. Kendall, T. H. Dunning Jr. and R. J. Harris, *J. Chem. Phys.*, 1992, **96**, 6796–6806; (c) T. H. Dunning Jr., *J. Chem. Phys.*, 1989, **90**, 1007–1023.
- 9 K. Fukui, *Acc. Chem. Res.*, 1981, **14**, 363–368.
- 10 (a) K. Yamaguchi, F. Jensen and K. N. Houk, *Chem. Phys. Lett.*, 1998, **149**, 537–542; (b) E. Goldstein, B. Beno and K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 6036–6043; (c) E. Goldstein, B. Beno and K. N. Houk, *Theor. Chem. Acc.*, 1999, **103**, 81–84.
- 11 (a) C. Di Valentin, M. Freccero, M. Gandolfi and A. Rastelli, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 6112–6120; (b) E. Goldstein, B. Beno and K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 6036–6043; (c) J. M. Wittbrodt and H. B. Schlegel, *J. Chem. Phys.*, 1996, **105**, 6574–6577.
- 12 J. Tomasi and M. Persico, *Chem. Rev.*, 1994, **94**, 2027–2094.
- 13 Although the more realistic *N*-methyl nitron could be considered as a model, the use of the simplest compound **8** has been demonstrated to be adequate in computational studies. (For recent examples see: L. Xu, C. Doubleday and K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 3029–3037; D. Ess and K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **130**, 10187–10198; S. R. Emamian and E. Zahedi, *Prog. React. Kinet. Mech.*, 2012, **37**, 90–102; T. Yang, X. Zhao and S. Nagase, *J. Comput. Chem.*, 2013, **34**, 2223–2232.) Nevertheless, some calculations have been performed with the *N*-methyl nitron and no differences with **8** have been found (see ESI†). In any case, after the study of the model we have used the full six-membered nitron representing the real model without any approximation (see below).
- 14 G. Ostermann and U. Schoellkopf, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1970, 737, 170–172.
- 15 The *endo* approach is defined as that in which the nitrogen atom of the first nitron molecule is oriented inside the π -system of the second nitron molecule. The *exo* approach corresponds to that in which the nitrogen atom is oriented outside the π -system.
- 16 The exploration of the PES was performed through scan analyses and by locating pseudotransition structures with frozen variables. In all cases energy values are above 50 kcal mol^{−1}. These transition structures could, however, be located and fully characterized in the more realistic case of 2,3,4,5-tetrahydropyridin-1-oxide (see below).
- 17 A total of six different approaches of the two nitrons (3 alternate conformations multiplied by 2 nitron faces) were explored leading to transition structures higher in energy. The lowest energy found corresponded to TS5.
- 18 The possibility of obtaining a five-membered ring through the attack of a nitron nitrogen atom to the nitron carbon atom of a second molecule by forming a diradical intermediate is negligible since any TS calculated under that consideration led to energy barriers higher than 50 kcal mol^{−1}.
- 19 R. Huisgen, *Acc. Chem. Res.*, 1977, **10**, 117–124.
- 20 K. N. Houk, J. Sims, R. E. Duke Jr., R. W. Strozier and J. K. George, *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, **95**, 7287–7301.
- 21 J. A. Ross, R. P. Seiders and D. M. Lemal, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, **98**, 4325–4327.
- 22 (a) D. M. Birney, S. Ham and G. R. Unruh, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 4509–4517; (b) W. W. Shumway, N. K. Dalley and D. M. Birney, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 5832–5839.
- 23 C. Zhou and D. M. Birney, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 5231–5241.

4.2.- Isomerización de nitronas

Una vez elucidado el mecanismo de la dimerización de nitronas se decidió abordar el problema de la isomerización térmica *E/Z* de nitronas. Este proceso puede ocurrir en ausencia de agentes externos, y es fundamental para explicar el resultado estereoquímico de algunas reacciones de nitronas como, por ejemplo, reacciones de cicloadición con olefinas. En el esquema 5 se muestra cómo la obtención de una isoxazolidina con estereoquímica *trans* en una reacción de cicloadición nitrona-alqueno, puede justificarse a partir de una aproximación *endo* de una nitrona *Z*, o bien por una aproximación *exo* al correspondiente isómero *E*. Análogamente, una isoxazolidina *cis* puede obtenerse a partir de una aproximación *endo* al isómero *E* o una aproximación *exo* al isómero *Z*. Por tanto, se pensó que la comprensión del proceso de isomerización ayudaría a racionalizar correctamente la estereoselectividad de dichas reacciones.



Esquema 5: Aproximaciones *endo* y *exo* de alquenos a nitronas *Z* y *E* en cicloadiciones 1,3-dipolares y obtención de isoxazolidinas *cis* y *trans*.

La mayor parte de las aldonitronas (nitronas monosustituídas en el átomo de carbono, formalmente generadas a partir de aldehídos e hidroxilaminas) presentan una estereoquímica *Z*, ya que normalmente son más estables que el correspondiente isómero *E*. Sin embargo, cuando el sustituyente sobre el átomo de carbono es un grupo electroaceptor, la nitrona correspondiente se presenta como una mezcla de isómeros *E* y *Z* en equilibrio, cuya relación depende del disolvente y puede verse afectada por la

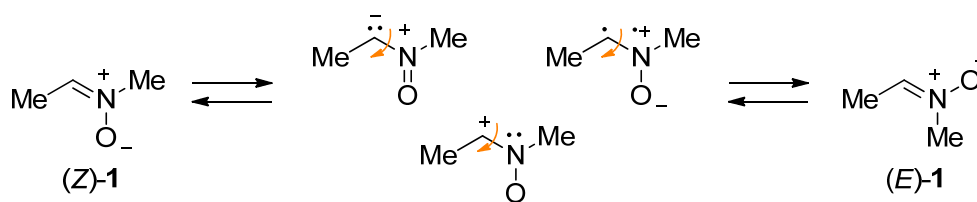
presencia de cationes metálicos.⁷¹ Algo similar ocurre con las cetonitronas (nitronas disustituidas en el átomo de carbono, formalmente generadas a partir de cetonas e hidroxilaminas), que también se suelen presentar como mezclas *E/Z* cuya proporción depende de la naturaleza de los sustituyentes en el átomo de carbono y del medio en el que se encuentren.⁷²

Por otra parte, se ha demostrado que la oxidación de *N*-metilhidroxilaminas da como resultado nitronas *E*, que se transforman rápidamente en el isómero *Z* más estable.⁷³ En trabajos realizados en nuestro grupo de investigación se ha encontrado evidencia experimental de la isomerización *E/Z* en reacciones de cicloadición intramolecular de *N*-(alquenilglicosil)nitronas, basándose en la estereoquímica de los aductos obtenidos.⁷⁴

La isomería *E/Z* del doble enlace C=N ha sido estudiada para sistemas como iminas, hidrazonas u oximas.⁷⁵ Dichos estudios se han basado en la determinación de la barrera energética para la inversión del átomo de nitrógeno. Sin embargo, esto no es posible en el caso del grupo funcional nitrona ya que la ausencia de un par de electrones libre sobre el átomo de nitrógeno, no permite que el proceso de inversión tenga lugar. Los primeros estudios cinéticos realizados investigando el mecanismo de la isomerización de nitronas mostraron barreras de activación en el rango de 23-35 kcal/mol y apuntaban a un mecanismo torsional unimolecular.⁷⁶ Sin embargo, un estudio cinético más reciente sugería que el mecanismo podría ser bimolecular,⁷⁷ considerando los valores negativos de entropía encontrados (-4 cal/mol·K).⁷⁸

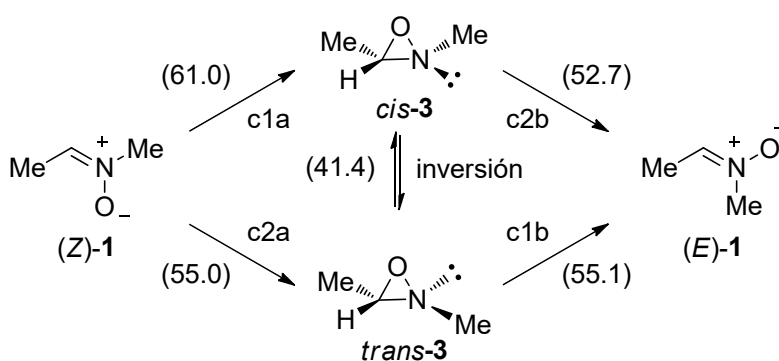
A pesar de los estudios realizados, al inicio de este trabajo nada se sabía aún sobre las especies implicadas en el proceso. Por otro lado, en la investigación descrita en el apartado anterior, estudiando mecanismos bimoleculares de dimerización de nitronas, se encontraron varios intermedios en los que el átomo de nitrógeno tenía una configuración sp^3 , con un par de electrones no compartido. En estos intermedios podría tener lugar el proceso de inversión sobre el átomo de nitrógeno, indicando un posible mecanismo para la isomerización. Por todo ello, se decidió estudiar sistemáticamente todas las posibles rutas para la isomerización *E/Z* de nitronas, tanto unimoleculares como bimoleculares, y tanto en capa cerrada como en capa abierta. Como compuesto modelo de cálculo se utilizó *N*-óxido de *N*-etilidenmetanamina (compuesto **1**).

Para empezar, como las evidencias experimentales sugerían un mecanismo bimolecular, se decidió descartar primero los unimoleculares. Existen dos formas de isomerizar el doble enlace si sólo contamos con una molécula de nitrona: o bien mediante la torsión del enlace C-N a través de intermedios zwitteriónicos o dirradicálicos (esquema 6), o bien mediante la formación de un intermedio cíclico de tres miembros (una oxaziridina), inversión del átomo de N (opcional) y apertura del ciclo (esquema 7).



Esquema 6: Isomerización unimolecular mediante mecanismo torsional.

En el primer caso, fue imposible encontrar y caracterizar correctamente ningún intermedio o ET torsional ni dirradicálico ni zwitteriónico, a pesar de realizarse varios análisis exhaustivos de las superficies de energía potencial, lo que arrojaba serias dudas sobre la viabilidad de esta propuesta. Por el contrario, en el segundo caso, sí fue posible caracterizar las oxaziridinas intermedias, así como los ETs correspondientes. Sin embargo, los valores de las energías obtenidas (más de 50 kcal/mol) resultaron ser demasiado elevados para justificar las condiciones en las que tiene lugar el proceso de isomerización en el laboratorio.

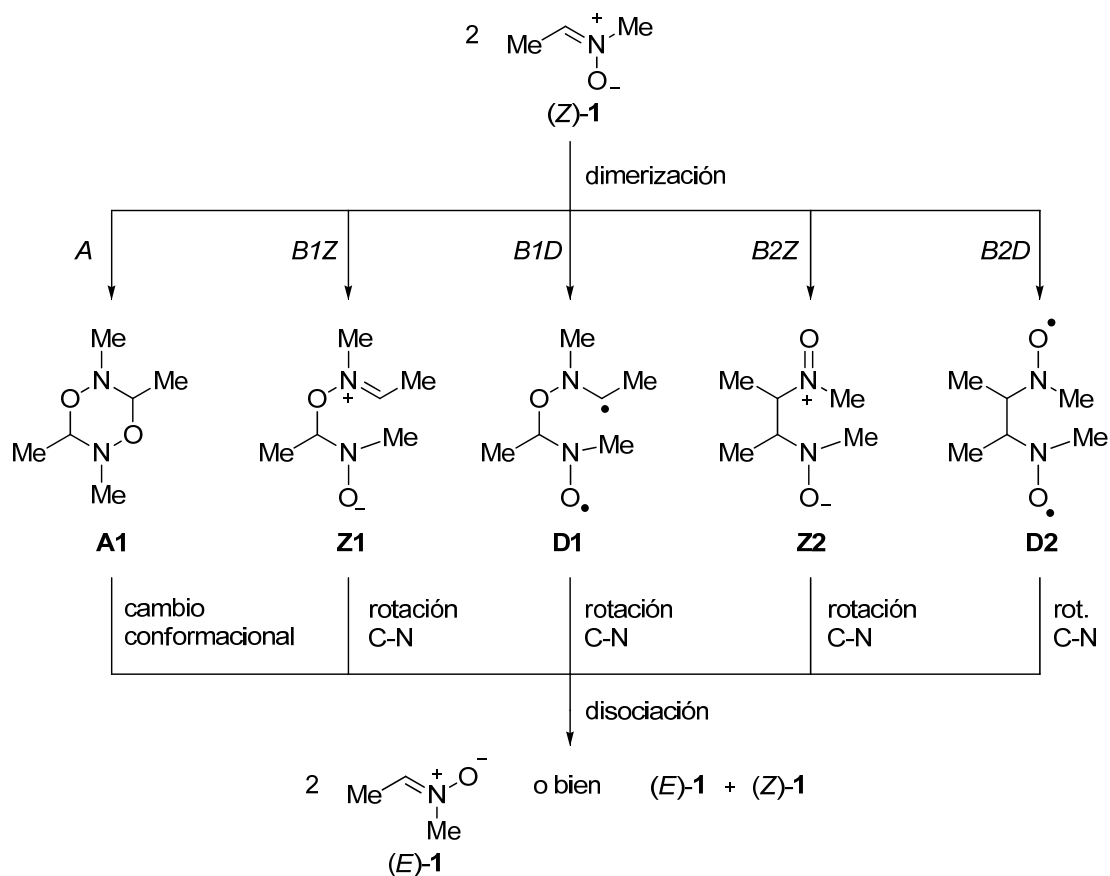


Esquema 7: Isomerización unimolecular considerando un anillo de oxaziridina como intermedio de reacción. Las energías de activación vienen dadas entre paréntesis en kcal/mol.

Descartada la posibilidad de un mecanismo unimolecular, se estudiaron distintos mecanismos bimoleculares para el proceso de isomerización. Los mecanismos propuestos consistían en un proceso de dimerización, seguido de uno o varios cambios conformacionales y posterior disociación (esquema 8). La principal diferencia entre las distintas rutas radicaba en la naturaleza del intermedio obtenido en el proceso de dimerización. Al iniciar este trabajo se contaba con la experiencia adquirida en la investigación descrita anteriormente sobre dimerización de nitronas. En este caso, era suficiente con conseguir al menos un átomo de nitrógeno con hibridación sp^3 que pudiera invertir o rotar sobre el eje C-N para, al disociarse, proporcionar el isómero opuesto.

El primer mecanismo (esquema 8, ruta A) comienza con la ya descrita ciclodimerización bispseudopericíclica concertada de dos nitronas Z. Se encontraron dos posibilidades: una que da lugar a un tetrametildioxadiazinano **C1** en conformación silla y otra que proporciona el isómero conformacional *twist* **T1** (Figura 5). Las respectivas

barreras energéticas de 45.4 y 40.2 kcal/mol mostraron a este último como el más favorecido. Tras la formación del ciclo, todos los sustituyentes metilo están en disposición axial. A través de cambios conformacionales de relativamente baja energía (ETs < 15 kcal/mol) consistentes en inversiones piramidales del átomo de nitrógeno y equilibrios *twist*-silla, fue posible interconectar las diferentes disposiciones conformacionales para el anillo (silla-*twist*) y para los grupos metilo (axial-ecuatorial) tal y como se indica en la figura 5 (ver información suplementaria de la publicación original).



Esquema 8: Mecanismos posibles para la isomerización bimolecular.

A continuación, se consideró el proceso de disociación, inverso de la ciclodimerización. Se encontró que, para que la disociación tuviera lugar, era necesario que los grupos metilo sobre los átomos de nitrógeno estuvieran en posición axial, mientras que la posición del grupo metilo sobre el átomo de carbono, determinaba la configuración de la nitrona resultante correspondiente. Así, si el grupo metilo sobre el átomo de carbono estaba en posición axial daba lugar a una nitrona de configuración *Z*, mientras que si estaba en posición ecuatorial la configuración resultante era *E*. De esta forma, mediante la secuencia dimerización - equilibrio conformacional - disociación fue posible conectar todos los isómeros entre sí. Se determinó que el proceso global tenía una etapa limitante de 40 kcal/mol (figura 6), algo elevada considerando las condiciones experimentales en las que ocurre la isomerización *E/Z*.

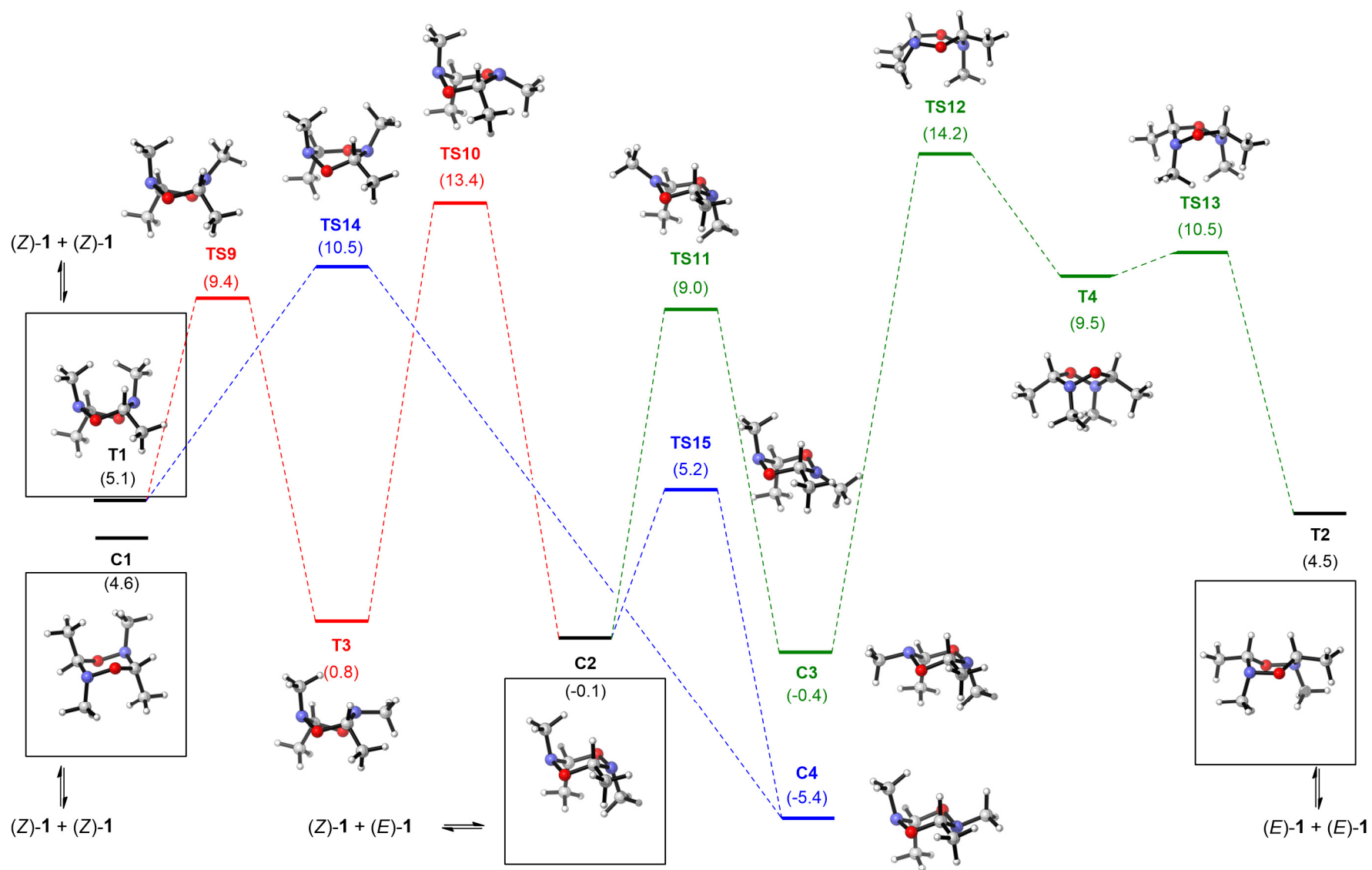


Figura 5: Itinerarios conformacionales que permiten la interconversión entre formas *twist* y sillas en los dímeros de nitronas. Los conformeros que pueden sufrir disociación aparecen recuadrados.

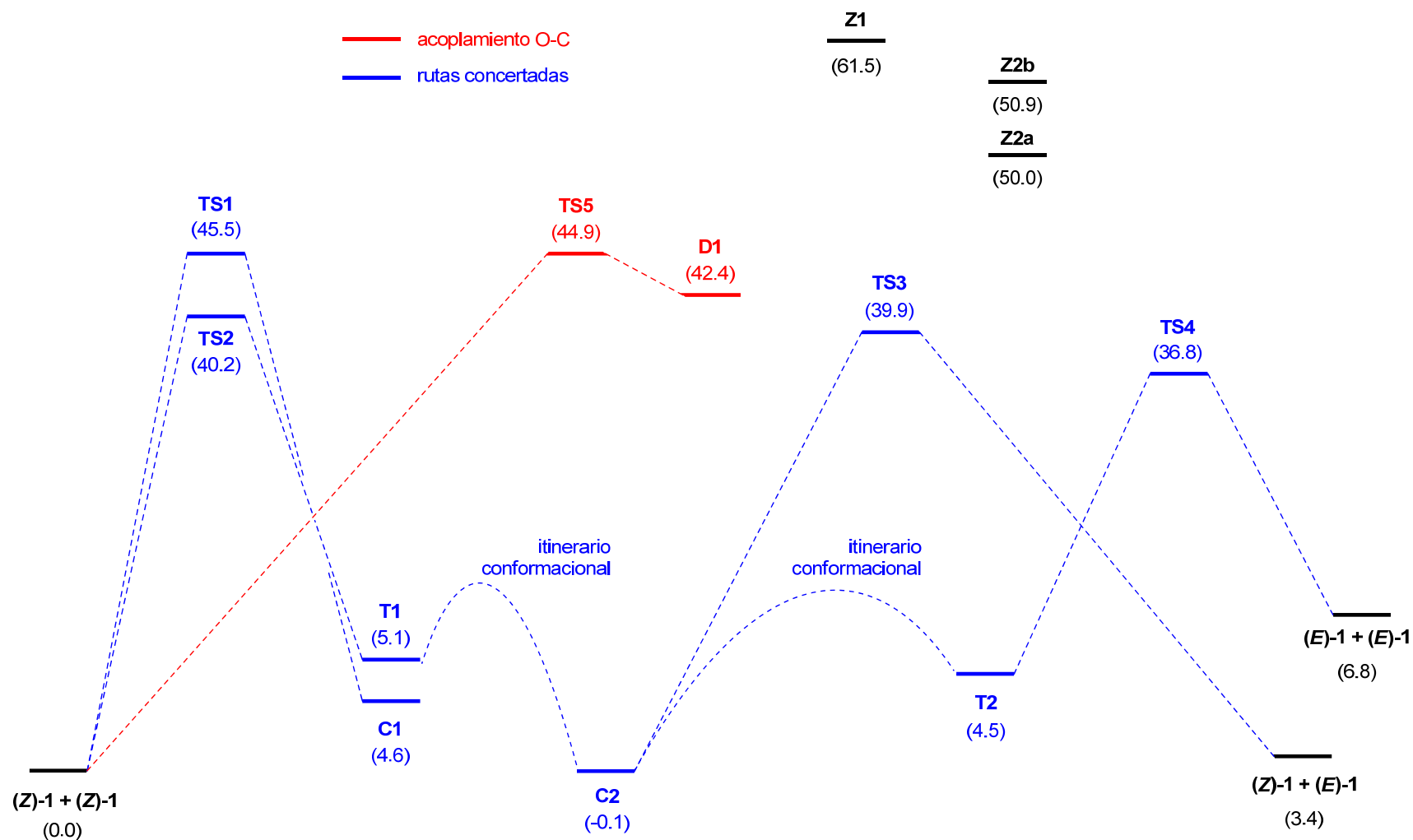
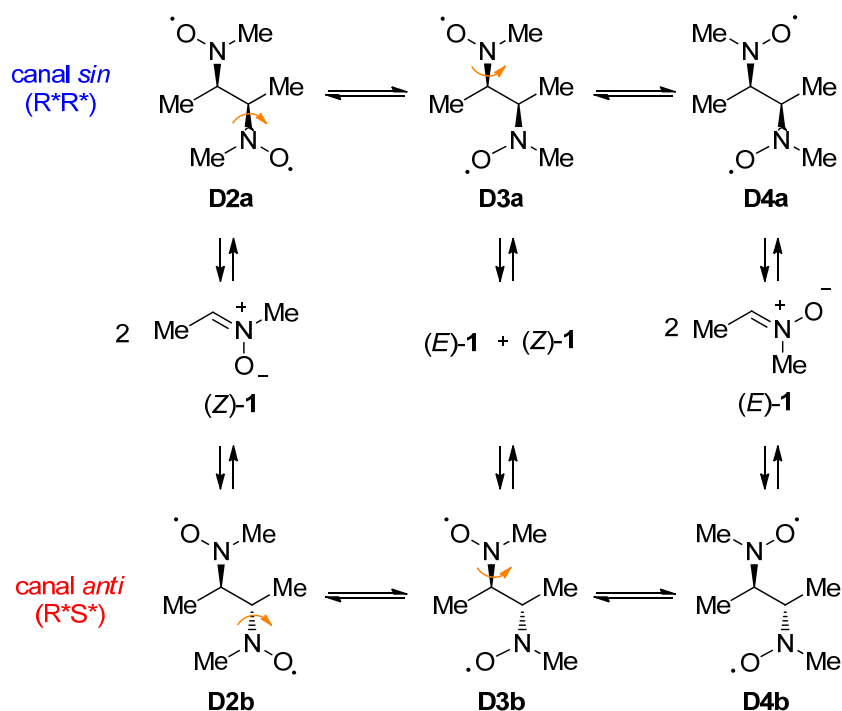


Figura 6: Diagrama energético para las rutas de isomerización bimolecular descartadas: Ciclodimerización concertada (ruta A, en azul, los itinerarios conformacionales se pueden consultar en la figura 5), acoplamiento dirradicálico C-O (ruta B1D, en rojo) y mecanismos zwitteriónicos (rutas B1Z y B2Z, sólo se ha calculado el primer intermedio, en negro).

Los siguientes mecanismos estudiados implicaban la formación de un dímero lineal y la creación de sólo un nuevo enlace, ya fuera C-C ó C-O. Como ya ocurrió en la dimerización de nitronas, no fue posible encontrar ningún mecanismo de capa cerrada, ya que los intermedios zwitteriónicos correspondientes se hallaron 10 kcal/mol o más por encima de los ETs encontrados en el mecanismo anterior, por lo que estas rutas se abandonaron (rutas B1Z y B2Z, esquema 8). En cambio, sí fue posible encontrar el ET del acoplamiento C-O conducente al dirradical correspondiente (ruta B1D, esquema 8). Sin embargo, de nuevo se encontró que la barrera era más elevada (unas 5 kcal/mol más alta) que la encontrada en el mecanismo bispseudopericíclico, así que un mecanismo que implicara un ataque C-O tampoco explicaría el proceso de isomerización. En la figura 6 se indican los valores de energía de los intermedios y ETs calculados.

Finalmente, quedaba el acoplamiento dirradicálico C-C (ruta B2D, esquema 8), que en la investigación anterior llevaba a una vía muerta. Muy al contrario, en este caso resultó ser la propuesta energéticamente más favorable, ya que la barrera correspondiente al ET de formación del enlace C-C fue de tan solo ~30 kcal/mol. Una vez formado el dímero dirradicálico a partir de dos nitronas Z, resultaba sencillo rotar uno o ambos enlaces C-N (con barreras del orden de ~15 kcal/mol) y recuperar las nitronas rompiendo el enlace C-C antes creado. Según el giro se hubiera efectuado en uno o dos de los enlaces C-N se obtenía una nitrona *E* y otra *Z* o dos nitronas *E*, respectivamente. Las diferentes posibilidades se reflejan en el esquema 9, y sus energías en la figura 7. Dado que ambos átomos de carbono son asimétricos en el dímero, existen dos canales diastereoisoméricos para lograr el mismo resultado.



Esquema 9: Isomerización bimolecular mediante acoplamiento dirradicálico C-C.

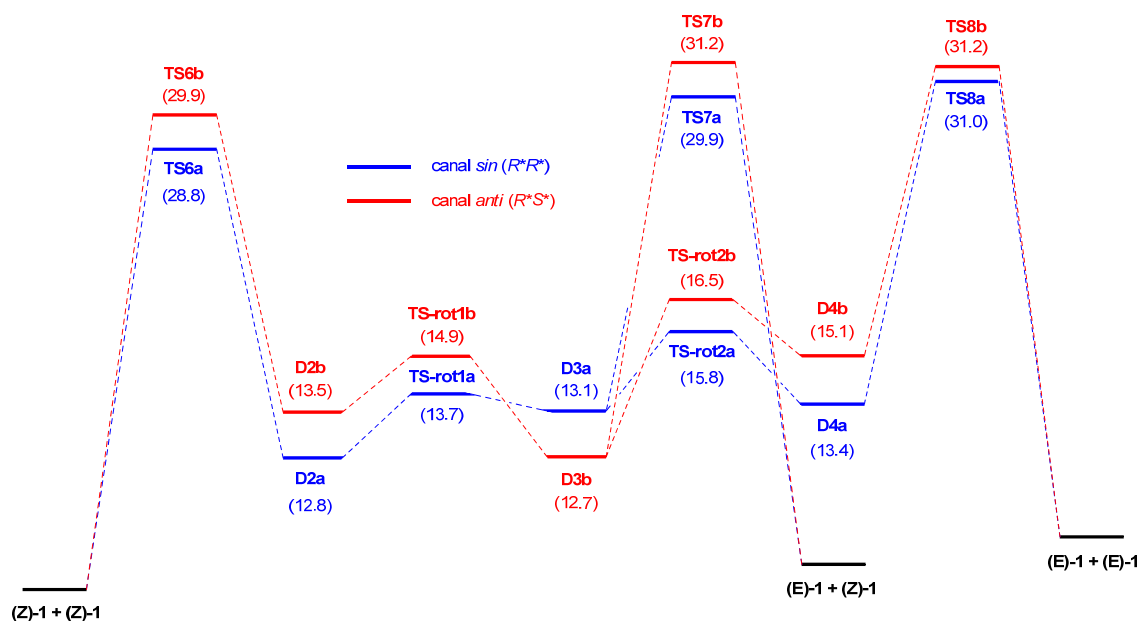


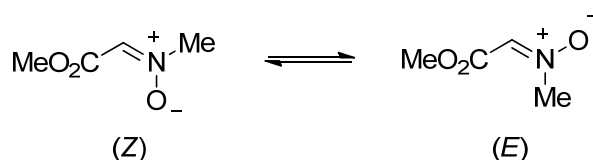
Figura 7: Diagrama energético para la isomerización bimolecular por acoplamiento dirradicálico C-C. Los itinerarios diastereoméricos aparecen diferenciados por el color.

A continuación, en la tabla 2, se presenta un resumen de las rutas estudiadas, y las barreras energéticas correspondientes.

Tabla 2: Barreras energéticas (kcal/mol) de las aproximaciones estudiadas para la isomerización de nitronas

	ΔG (kcal/mol)
Mecanismo torsional	>50
A través de oxaziridinas	>50
Dimerización concertada	40.2
Acoplamiento C-O dirradicálico	44.9
Acoplamiento C-C dirradicálico	31.0

Con el objeto de validar nuestro modelo, se repitieron los cálculos para este último mecanismo sustituyendo el grupo metilo por un grupo metoxycarbonilo (éster) (esquema 10). Como era de esperar, la presencia del grupo electroceptor rebajó las barreras de activación hasta 5 kcal/mol, estando de acuerdo estos resultados con los experimentales.⁷⁹



Esquema 10: Isomerización de C-(metoxycarbonil)nitronas.

Así pues, como conclusión del trabajo realizado, podemos afirmar que, a falta de confirmación experimental, la isomerización térmica espontánea de nitronas ocurre mediante un **mecanismo dirradicálico a través de un acoplamiento C-C**, quedando descartados los mecanismos unimoleculares, así como otros bimoleculares basados en ciclodimerizaciones concertadas, acoplamientos zwitteriónicos o acoplamientos dirradicálicos C-O.

A continuación, se presenta una copia del trabajo publicado.

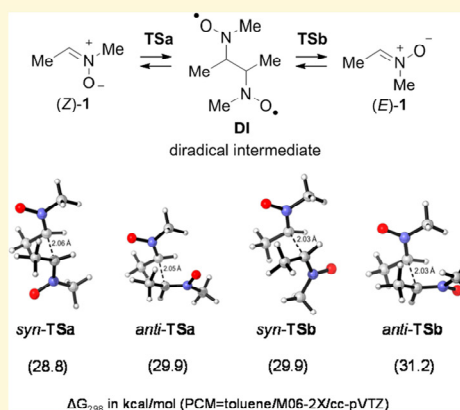
DFT Investigation of the Mechanism of *E/Z* Isomerization of Nitrones

David Roca-López, Tomás Tejero, and Pedro Merino*

Laboratorio de Síntesis Asimétrica, Departamento de Síntesis y Estructura de Biomoléculas, Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (ISQCH), Universidad de Zaragoza, CSIC, Zaragoza, E-50009 Aragón, Spain

Supporting Information

ABSTRACT: The hitherto unknown mechanism of *E/Z* isomerization of nitrones, with important implications in 1,3-dipolar cycloaddition chemistry, has been investigated using density functional theory calculations. Unimolecular and bimolecular processes have also been considered. Both concerted and stepwise mechanisms involving either zwitterionic or diradical species have been studied. The unimolecular torsional mechanism and isomerization through intermediate oxaziridines present energy barriers too high to justify the observed experimental results. Several bimolecular processes involving an initial dimerization are possible. Among them, the concerted process can be discarded in terms of energy barrier. Zwitterionic intermediates are too high in energy to be considered. From the two possible diradical approaches consisting of either C–O or C–C coupling, the latter is the most favored. Thus, the mechanism of *E/Z* isomerization of nitrones proceeds via a diradical bimolecular process involving an initial dimerization through a C–C coupling followed by a dedimerization, with energy barriers for the rate-limiting step of 29.9 kcal/mol for C-methyl nitrones and 25.8 kcal/mol for C-(methoxycarbonyl) nitrones. These values are in very good agreement with the experimental data previously measured through kinetic experiments.

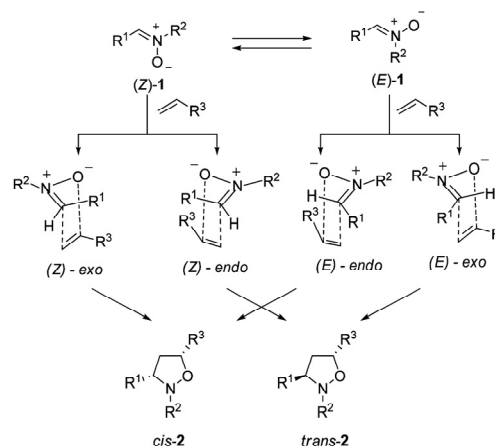


INTRODUCTION

The *E/Z* isomerism of nitrones has often occupied a central position in rationalizing the stereoselectivity of the important 1,3-dipolar cycloaddition reactions between those dipoles and alkenes.¹ Indeed, the cycloaddition between a nitron and an alkene can lead to 3,4- and 3,5-regioisomers. For a given regioselectivity, the reaction of the *Z*-isomer of the nitron, (*Z*)-1, through an *endo* approach gives rise to the *trans* isomer. The same isomer could be obtained from the *E*-nitron through an *exo* approach. Similarly, the corresponding *cis* adduct could be obtained from either (*Z*)-1 through an *exo* approach or (*E*)-1 through an *endo* approach. The reaction is illustrated in Scheme 1 for the 3,5-regioisomer. A similar situation could take place in the case of 3,4-regioisomers.

Despite the impact of *E/Z* isomerism of nitrones on cycloaddition chemistry, the mechanism underlying this phenomenon has not yet been elucidated. Nitrones derived from aldehydes (aldonitrones) are found as *Z*-isomers^{2–4} with the exception of those having electron-withdrawing groups at the nitron carbon (particularly, carbonyl-conjugated nitrones), which present a solvent-dependent equilibrium between *E*- and *Z*-isomers.^{5,6} In that case, the isomerization can be induced by the use of metals.^{7,8} During the oxidation of *N*-methylhydroxylamines to nitrones the initial formation of (*E*)-nitrones has been observed followed by a rapid isomerization to the more stable *Z*-nitrones.⁹ *N*-(Alkenylglycosyl) nitrones provided evidence of *E/Z* isomerization in intramolecular cycloadditions.¹⁰ The *E/Z*

Scheme 1. Cycloaddition between Nitrones and Alkenes



isomerization was preferred to competitive 2-aza-Cope rearrangement typical of other *N*-alkenyl nitrones.^{11,12}

Received: July 26, 2014

Published: August 17, 2014

Ketonitrone can be found either as pure isomers or as mixtures of *E*- and *Z*-isomers depending on *C*-substituents and the solvent in which they exist.^{13,14} In some instances the corresponding *E*- and *Z*-isomers can be resolved by fractional crystallization.¹⁵

The *E/Z* isomerism of a C=N bond has been studied in detail for a variety of systems including imines, hydrazones, and oximes.^{16,17} These investigations have been based on dynamic and theoretical studies of barriers to nitrogen inversion. However, the case of nitrones is different since nitrogen inversion is not possible due to absence of a free electron pair at the nitrogen atom. Kinetic investigations on isomerization of ketonitrone showed activation barriers of 33–35 kcal/mol for *E/Z* interconversion^{18,19} even though in the case of compounds bearing electron-withdrawing groups the barrier decreased to 25 kcal/mol.²⁰ Kinetic studies with cyclic α -keto-*N*-methylnitrone with an exocyclic nitron group showed values of activation energy in the range of 23–25 kcal/mol.²¹ Similar values (23–29 kcal/mol), determined by dynamic ³¹P NMR spectroscopy, were also found for aldonitrone.²² Those early kinetic studies pointed to a unimolecular torsional mechanism of isomerization, in agreement with small values of entropy found experimentally.^{18,21,23} Semiempirical calculations were made and overestimated the C–N rotational barrier by about a factor of 2.²⁴ This study also determined experimentally the entropy of activation to be close to zero as expected for a rotational process. On the other hand, a more recent kinetic study²⁵ showed that the small negative values of entropy (–4 cal/mol·K) already reported by Grubbs¹⁸ are more in agreement with a second-order isomerization, corresponding to a bimolecular mechanism, for which high negative values of entropy of activation should be found.²⁶ Since the definitive features of the species involved in isomerization have been up to now unknown, an ultimate elucidation of the mechanism is still required.

Herein, we report the first systematic computational study of the mechanism of *E/Z* isomerization of nitrones by considering both uni- and bimolecular processes as well as zwitterionic and biradical species. The evidence of the nature of the transition states for such processes is discussed. These mechanistic studies give an insight into the cycloaddition chemistry of nitrones acting as a guide in the consideration of *E*- and *Z*-isomers for both *endo* and *exo* approaches that is essential regarding the stereochemical course of the 1,3-dipolar cycloaddition between a nitron and an alkene.

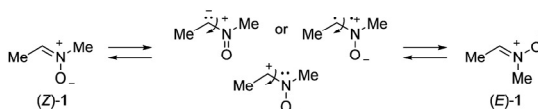
COMPUTATIONAL METHODS

All of the calculations were performed using the Gaussian09 program.²⁷ Molecular geometries were optimized with the M06-2X functional²⁸ in conjunction with the cc-pVTZ basis set.^{29,30} The M06-2X functional has amply demonstrated its applicability for chemical kinetics and reliability for predicting energy barriers.^{28,31} Analytical second derivatives of the energy were calculated to classify the nature of every stationary point, to determine the harmonic vibrational frequencies, and to provide zero-point vibrational energy corrections. The thermal and entropic contributions to the free energies were also obtained from the vibrational frequency calculations, using the unscaled frequencies. All of the located transition states were confirmed to connect to reactants and products by intrinsic reaction coordinate (IRC) calculations.^{32,33} For all diradical transition states and intermediates, a spin-projection scheme has been used to estimate energies of singlet diradical structures.^{34–36} However, the corresponding free energies are given without spin-correction because its effectiveness has not been completely demonstrated.^{35,37,38} Calculations have been carried out both in the gas phase and considering solvent effects (toluene) with the PCM model.^{39–41}

RESULTS AND DISCUSSION

Unimolecular Isomerization. There are two possible mechanisms for the *E/Z* isomerization of nitrones following a unimolecular process. A torsion mechanism considering biradical or zwitterionic species (Scheme 2) would explain exchange

Scheme 2. Torsional Mechanism for *E/Z* Isomerization of Nitrones

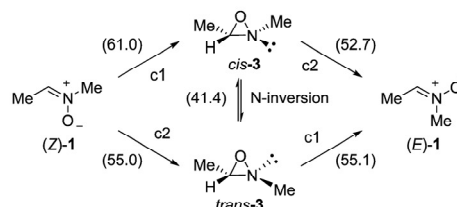


between *E*- and *Z*-isomers, as early studies proposed.^{21,24} In particular, Grubbs and co-workers proposed that the torsional process should be accompanied by the formation of intermediate iminoxy radicals.¹⁸

Unfortunately, neither closed-shell nor open-shell explorations of the potential energy surface (PES) provided clear data for identifying a transition structure. A relaxed dihedral scan provided a pseudo transition structure that could not be confirmed (see Supporting Information for details). Quite likely, these negative results indicate that *E/Z* isomerization does not proceed by the simple torsion mechanism. Moreover, following potential energy variations with rotation about C–N bond through the above-mentioned relaxed dihedral scan revealed a value of ca. 46.5 kcal/mol for a hypothetical energy barrier corresponding to that mechanism.

A second possibility consists of the formation of an intermediate oxaziridine that upon nitrogen inversion could reopen to the other isomer (Scheme 3). The photochemical

Scheme 3. *E/Z* Isomerization of Nitrones through Intermediate Oxaziridines



isomerization of a nitron to the corresponding oxaziridine has been reported in the past^{20,42–51} and has also been studied theoretically.^{52–54} However, there is no experimental evidence that an oxaziridine could be formed from a nitron under thermal conditions. On the other hand, the thermal isomerization of oxaziridines into nitrones have been reported in several cases.^{55–62}

The thermal ring closing of a nitron to oxaziridine can occur in two possible rotatory modes.⁵² Starting from (*Z*)-1 one rotatory mode (Scheme 3, c1) leads to the oxaziridine *cis*-3, and the other one (Scheme 3, c2) to the corresponding *trans*-3. The reverse thermal ring opening of oxaziridines 3 to (*E*)-1 can also take place through the same two different rotatory modes as illustrated in Scheme 3. We have located the four transition structures corresponding to transformations of (*Z*)-1 and (*E*)-1 into *cis*- and *trans*-3, and the energy barriers are in the range of 55.1–61.0 kcal/mol (for geometry and detailed energy data see

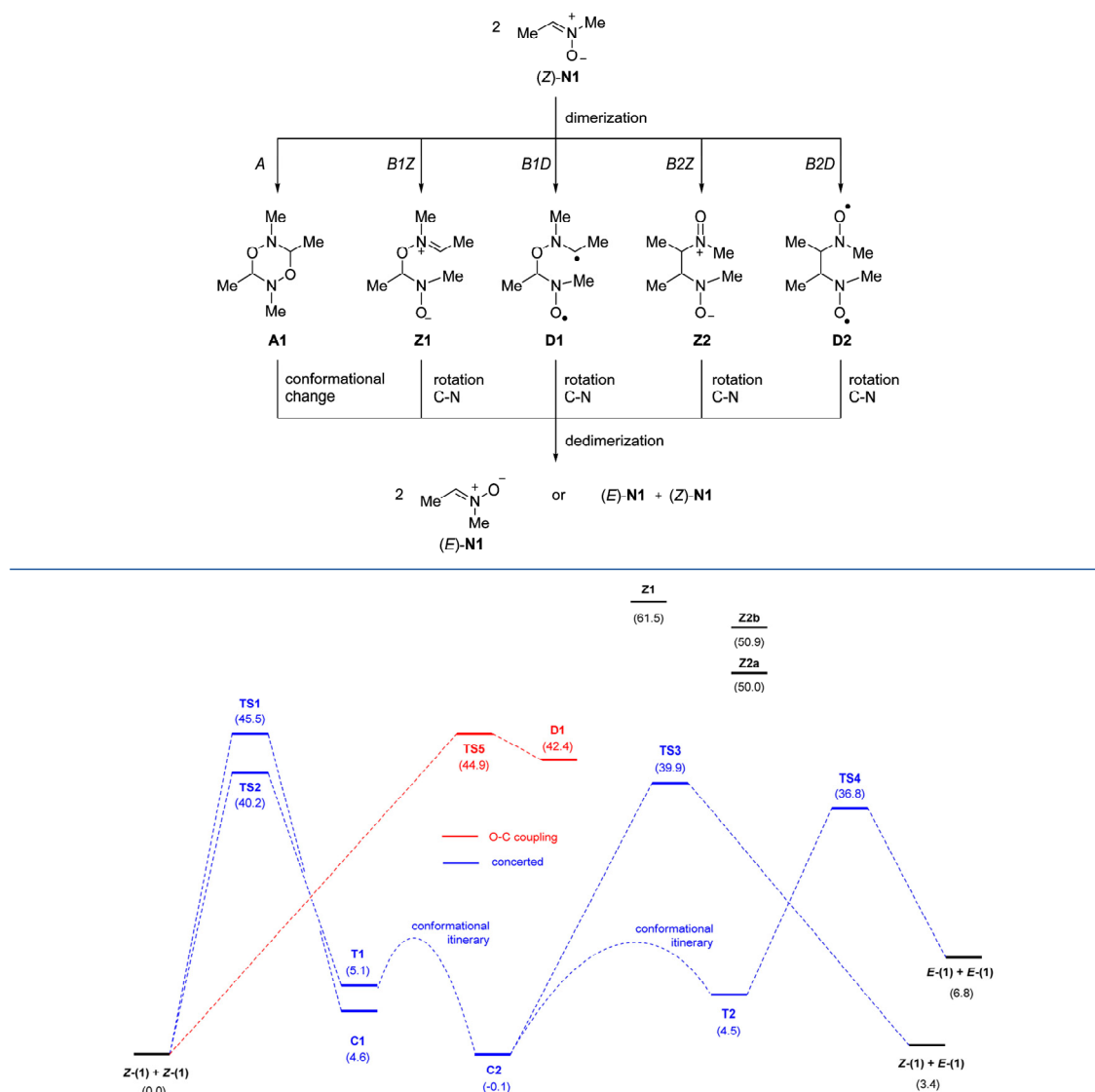
Scheme 4. Bimolecular Mechanisms for the *E/Z* Isomerization of Nitrones

Figure 1. Energy diagrams (PCM=toluene/M06-2X/cc-pVTZ) for bimolecular concerted and C–O stepwise isomerization of nitrones. Relative free energy values (ΔG_{298}) are given in kcal/mol.

Supporting Information). In addition *cis*- and *trans*-3 can interconvert through a typical nitrogen inversion. The corresponding energy barrier for this process was found to be 41.4 kcal/mol, in agreement with previous experimental data⁶³ and theoretical calculations.⁶⁴ Despite the reversibility of the nitron-to-oxaziridine conversion, which could explain the interconversion between *E*- and *Z*-isomers, the energy barriers are too high to justify the experimental conditions in which *E/Z* isomerization of nitrones has been observed.²⁵

Bimolecular Isomerization. The bimolecular isomerization of nitrones has been previously hypothesized by Ali and co-workers.²⁵ These authors based the hypothesis in kinetic

measurements and proposed a zwitterionic bimolecular mechanism. However, in their original report no details about the nature of the species involved in the process are given. Only general references pointing to unreacted hydroxylamine, the nitron itself, or “any basic entity” (*sic*) are provided. Since the *E/Z* isomerization of nitrones takes place not only during their synthesis but under a variety of conditions and in the complete absence of any additive or any other species,¹⁰ it is plausible to consider a bimolecular mechanism involving exclusively two nitron molecules. In principle, any bimolecular isomerization should involve an initial dimerization followed by a conformational change and finally a dedimerization (Scheme 4). The

whole process might be concerted (Scheme 4, A) to form dimer A1, which after a conformational change could dedimerize to form either (*E*)-1 or a mixture of *E*- and *Z*-isomers. Alternatively, the process might be also stepwise through C–O or C–C couplings (Scheme 4, B1 and B2, respectively). In both cases the mechanism could be zwitterionic (Scheme 4, B1Z and B2Z) or diradical (Scheme 4, B1D and B2D). In the case of a stepwise mechanism a rotation around the C–N single bond followed by a dedimerization would lead to the *E*-isomer. In this context, we have recently reported a theoretical study on the dimerization of cyclic nitrones and demonstrated that the process is concerted through a bispseudopericyclic reaction.⁶⁵

For the concerted route (Scheme 4, A) the formation of dimer A1 can account through either TS1 leading to chair C1 with a barrier of 45.5 kcal/mol or TS2 leading to twist T1 with a barrier of 40.2 kcal/mol. In both cases the process takes place concertedly and corresponds to a typical bispseudopericyclic process as in the case of cyclic nitrones (Figure 1).⁶⁵ The geometries of TS1 and TS2 are given in Figure 2. For TS1, corresponding to the formation of C1, the forming C–O bonds are 2.00 Å, the system showing a complete symmetry. Similarly, in TS2, leading to T1, the C–O forming bonds were found to be 2.02 Å in both cases.

The formation of the dimer is endergonic (4.6 and 5.1 kcal/mol for C1 and T1, respectively), and calculations predict the preferential formation of T1 through the more stable TS2. The more stable chair C2 is formed from T1 through a typical conformational course involving N-inversion and a conformational change (for details see Supporting Information). Dedimerization of C2 afforded a mixture of (*E*)-1 and (*Z*)-1 through TS3 with a barrier of 39.9 kcal/mol. Alternatively, C2 can interconvert into T2 through a N-inversion and two conformational changes (for details see Supporting Information), which dedimerizes to two molecules of (*E*)-1 through TS4 with a barrier of 36.8 kcal/mol. As expected, a high degree of symmetry was found for TS4 with identical forming C–O bond distances (2.01 Å). On the other hand, TS3, leading to different (*E*)-1 and (*Z*)-1, presented C–O forming bonds of 1.92 and 2.09 Å. This lack of symmetry can account for the higher energy of TS3.

Next, we studied the stepwise mechanism B1 consisting of a dimerization through C–O coupling. The corresponding zwitterionic intermediate Z1 was located but lies too high (61.5 kcal/mol) above (*Z*)-1, making the zwitterionic path for this mechanism untenable. Several different conformations were found for diradical intermediate D1, the most favored being located at 42.4 kcal/mol above the ground state. This intermediate is formed through the corresponding TS5 with a barrier of 44.9 kcal/mol (Figure 1). The geometry of TS5 is illustrated in Figure 3 and corresponds to a late transition structure (product-like) with short C–O forming bonds, i.e., 1.54 Å. Since TS5 is 4.7 kcal/mol higher than the lowest TS2 of mechanism A, the mechanism B1 was ruled out definitively.

We next considered stepwise dimerization through a C–C coupling (Scheme 4, B2). Location of the two isomeric (*R***R**-*syn* and *R***S**-*anti*) zwitterionic intermediates *syn*-Z2a and *anti*-Z2b was not straightforward. Any attempt to locate the corresponding minima led to separation into the two starting nitrones. In order to estimate what the energy of such intermediates would be, we optimized a partially constrained geometry. In this pseudo minimum the C–C bonds were fixed at 1.57 Å and the rest of the variables were optimized. Under these conditions *syn*-Z2a and *anti*-Z2b were calculated to be 50.0 and

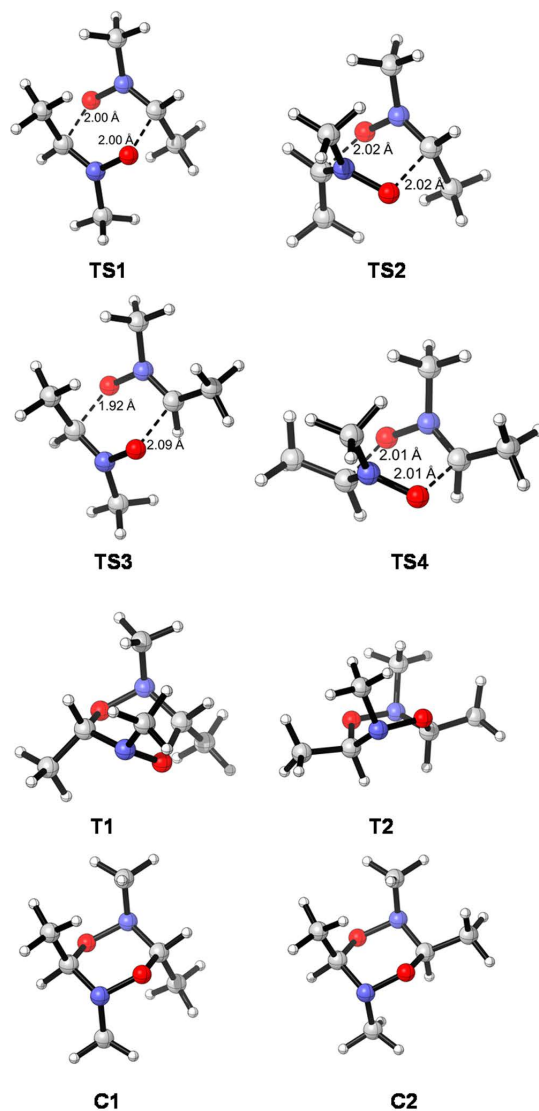


Figure 2. Optimized geometries (PCM=toluene/M06-2X/cc-pVTZ) of TS1, TS2, TS3, TS4, T1, T2, C1, and C2.

50.9 kcal/mol, relative to the isolated two molecules of (*Z*)-1, rendering the whole process unfavorable.

On the other hand, two possible diradical intermediates can be formed through diastereomeric channels. The corresponding *syn*-D2a and *anti*-D2b (Scheme 5) were located at 12.8 and 13.5 kcal/mol, relative to the isolated two molecules of (*Z*)-1 (Figure 4). The formation of D2a and D2b can proceed through 6 different transition structures corresponding to 3 staggered approaches and 2 possible nitron faces. Thus, TS6a and TS6b correspond to the lowest energy values located at the studied level, corresponding to energy barriers of 28.8 and 29.9 kcal/mol, respectively.

The geometries of TS6a and TS6b are given in Figure 5, and the corresponding diradical intermediates are in Figure 6. The

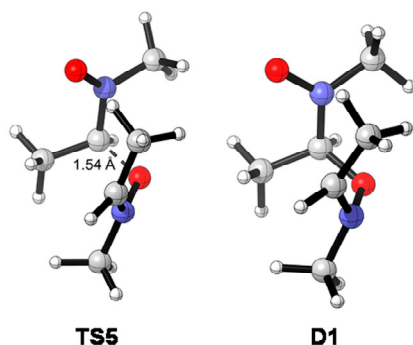
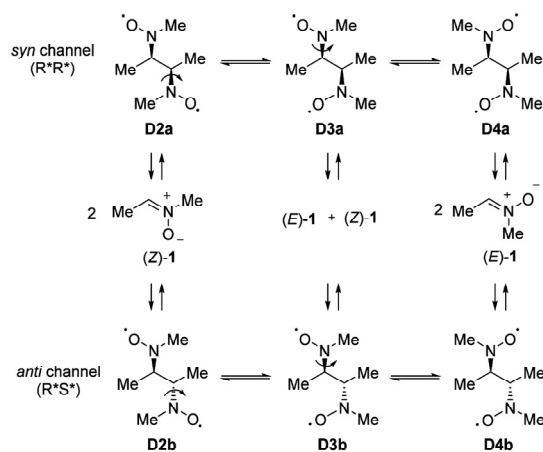


Figure 3. Optimized geometries (PCM=toluene/M06-2X/cc-pVTZ) of D1 and TS5.

Scheme 5. Bimolecular Diradical C–C Stepwise Isomerization of Nitrones



forming C–C bonds in **TS6a** and **TS6b** are 2.06 and 2.05 Å, respectively. Both **TS6a** and **TS6b** are diradical species with single electrons located mainly on the terminal nitron oxygens. Whereas in **TS6b** the two nitrogen atoms adopt a gauche disposition (N–C–C–N dihedral angle of -93.8°), in **TS6a** they adopt an antiperiplanar orientation (N–C–C–N dihedral angle of 166.3°). Indeed, **D2a** presents a N–C–C–N dihedral angle of 169.5° , and **D2b** presents one of -71.1° . Further rotation of one of the O–N–C–C dihedral angles in **D2a** (O–N–C–C = -89.5°) and **D2b** (O–N–C–C = 83.3°) leads to **D3a** (O–N–C–C = -60.8°) and **D3b** (O–N–C–C = -51.5°), respectively, through the corresponding rotational transition structures **TS-rot1a** and **TS-rot1b** with barriers of 13.7 and 14.9 kcal/mol, respectively. Dedimerization of **D3a** and **D3b** into (E)-1 and (Z)-1 takes place through **TS7a** and **TS7b** with energy barriers of 29.9 and 31.2 kcal/mol. Alternatively, an additional rotation of the second O–N–C–C in **D3a** (O–N–C–C = 91.9°) and **D3b** (O–N–C–C = -86.0°) leads to **D4a** (O–N–C–C = -73.2°) and **D4b** (O–N–C–C = 58.8°), respectively, in this case through **TS-rot2a** and **TS-rot2b** with barriers of 15.8 and 16.5 kcal/mol, respectively. Dedimerization of **D4a** and **D4b** into two molecules of (E)-1 takes place through **TS8a** and **TS8b** with energy barriers of 31.0 and 31.2 kcal/mol. The geometries of **TS7a**, **TS7b**, **TS8a**, and **TS8b** are given in Figure 5. The C–C breaking bonds in **TS7a** and **TS7b** are 2.03 Å in both cases. Similar values were found for **TS8a** (2.04 Å) and **TS8b** (2.02 Å). In all cases (**TS7a,b** and **TS8a,b**) the transition structures are confirmed to be diradical species with the single electrons located on the oxygen atoms. By this path (Scheme 4, mechanism B2D) the rate-limiting step corresponds to the dedimerization step, which is in the range of 29.9–31.2 kcal/mol, more than 10 kcal/mol lower than the other possible mechanisms including unimolecular ones.

In order to check the validity of our model, we also located transition state structures in which the methyl group at the nitron carbon has been replaced by a methoxycarbonyl group, i.e., the corresponding **TS6a-ester**, **TS6b-ester**, **TS7a-ester**, **TS7b-ester**, **TS8a-ester**, and **TS8b-ester**. According to the experimental kinetic experiments²⁰ the energy barrier should

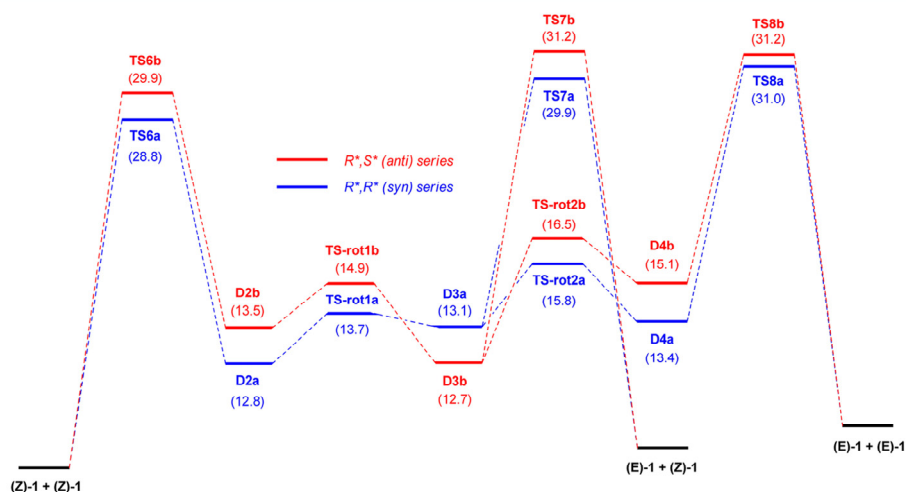


Figure 4. Energy diagrams (PCM=toluene/M06-2X/cc-pVTZ) for bimolecular diradical C–C stepwise isomerization of nitrones. Relative free energy values (ΔG_{298}) are given in kcal/mol.

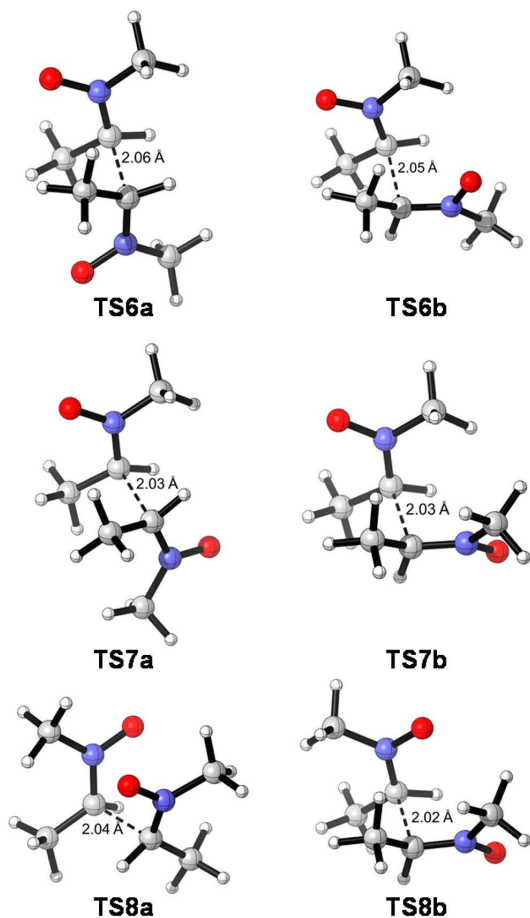


Figure 5. Optimized geometries (PCM=toluene/M06-2X/cc-pVTZ) of TS6a,b, TS7a,b, and TS8a,b.

diminish to ca. 25 kcal/mol. Upon comparison with the corresponding nitrones (*Z*)-1-ester and (*E*)-1-ester, we found an excellent agreement with the experimental observations with barriers in the range of 25.8–27.9 kcal/mol (Figure 7), thus demonstrating the stabilization exerted by the electron-withdrawing group and consequently the easy *E/Z* interconversion for nitrones bearing an electron-withdrawing group at the nitron carbon. The geometries of TS6a-ester, TS6b-ester, TS7a-ester, TS7b-ester, TS8a-ester, and TS8b-ester are illustrated in Figure 8. The C–C forming/breaking bonds are similar to those observed for the parent TS6a,b, TS7a,b, and TS8a,b. Also, in this case, all of the located transition structures are diradical species with single electrons located at the oxygen atoms.

CONCLUSIONS

The mechanism of *E/Z* isomerization of nitrones has been extensively examined to understand spontaneous thermal conversion between the two nitron isomers. The pathways by which the isomerization could take place have been rationalized on the basis of DFT calculations. The most favored process is a bimolecular one involving a C–C coupling with barriers of ca.

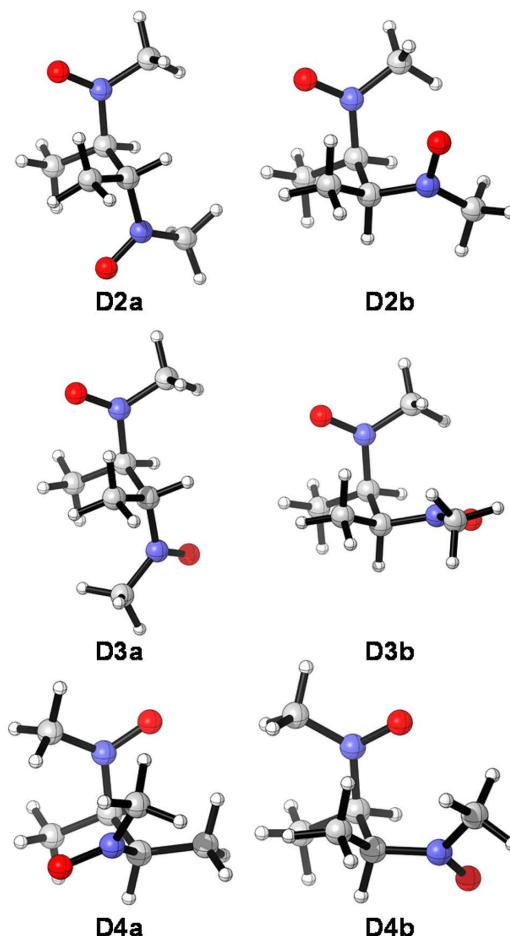


Figure 6. Optimized geometries (PCM=toluene/M06-2X/cc-pVTZ) of D2a,b, D3a,b, and D4a,b.

31.0 kcal/mol (25.8 kcal/mol in the case of *C*-(methoxycarbonyl)nitrones). Thereby it has been found that unimolecular processes based on a torsional mechanism or the formation of intermediate oxaziridines show energy barriers too high (46.5–55.0 kcal/mol) for leading to a picture in accord with experimental findings. In a similar way, zwitterionic intermediates formed during a bimolecular process are also too high in energy (50.0–61.5 kcal/mol). Both a concerted bimolecular process and a diradical one involving C–O coupling have also been discarded because of the energy barriers (40.2 kcal/mol for the concerted process and 44.9 kcal/mol for the diradical C–O coupling). It remains a future challenge to demonstrate experimentally that the biradical mechanism is the operational one. Quite probably, the intermediates are not long-lived enough to be detected by conventional techniques such as EPR. However, including external magnetic fields could be an option to change the kinetics of the reaction and thus open a possibility for confirming the biradical mechanism.

In summary, through DFT study of the mechanism of *E/Z* isomerization of nitrones, we can conclude that the isomerization is a diradical bimolecular process involving a C–C coupling. This

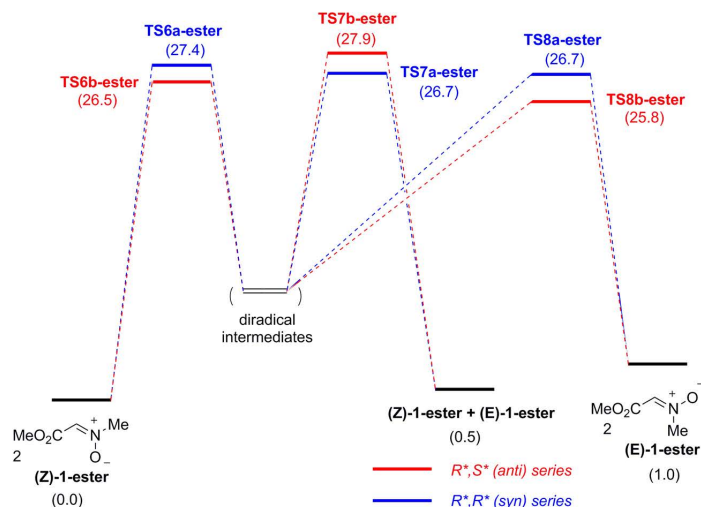


Figure 7. Energy barriers (PCM=toluene/M06-2X/cc-pVTZ) for TS6a-ester, TS6b-ester, TS7a-ester, TS7b-ester, TS8a-ester, and TS8b-ester. Relative free energy values (ΔG_{298}^\ddagger) are given in kcal/mol.

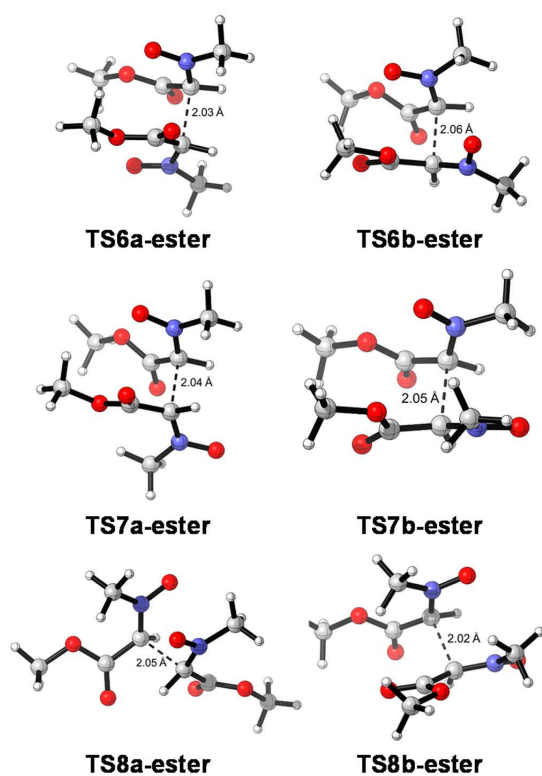


Figure 8. Optimized geometries (PCM=toluene/M06-2X/cc-pVTZ) of TS6a-ester, TS6b-ester, TS7a-ester, TS7b-ester, TS8a-ester, and TS8b-ester.

is due to the easy generation of diradical species D2a, only 12.8 kcal/mol above the ground state. The rate-limiting step of the process has an energy barrier of 29.9 kcal/mol for C-methyl

nitrones and 26.5 kcal/mol for C-(methoxycarbonyl) nitrones, in excellent agreement with the experimental results previously reported.

■ ASSOCIATED CONTENT

§ Supporting Information

Details of calculations corresponding to torsional mechanism and isomerization through intermediate oxaziridines. Detailed conformational itineraries for bimolecular mechanisms. Absolute (hartrees) and relative (kcal/mol) electronic and free energies at PCM=toluene/M06-2X/cc-pVTZ level of theory and Cartesian coordinates of optimized structures. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: pmerino@unizar.es.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN) and FEDER Program (Madrid, Spain, projects CTQ2010-19606 and CTQ2013-44367-C2-1-P) and the Gobierno de Aragón (Zaragoza, Spain, Bioorganic Chemistry Group, E-10). We acknowledge the Institute of Biocomputation and Physics of Complex Systems (BIFI) at the University of Zaragoza for computer time at clusters Terminus and Memento. We thank Dr. Antonio Rescifina (University of Catania, Italy) for helpful discussions. D.R.-L. thanks the Spanish Ministry of Education (MEC) for a predoctoral grant (FPU program). Molecular graphics have been performed with CYLview 1.0 software (C. Y. Legault, University of Sherbrooke, Canada).

■ REFERENCES

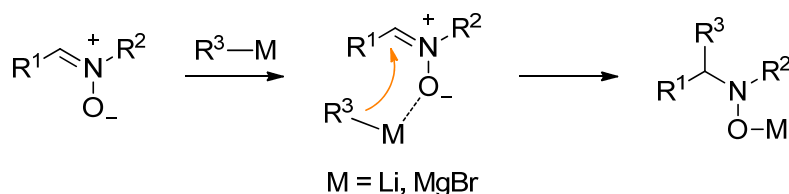
- (1) Martin, J. N.; Jones, R. C. F. In *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*; Padwa, A., Pearson, W. H., Eds.; John Wiley & sons: Hoboken, 2003; pp 1–81.

- (2) Merino, P. In *Science of Synthesis*; Schaumann, E., Ed.; George Thieme: Stuttgart, 2011; Vol. 2010/4, pp 325–403.
- (3) Merino, P. In *Science of Synthesis*; Bellus, D., Padwa, A., Eds.; George Thieme: Stuttgart, 2004; Vol. 27, pp 511–580.
- (4) Dondoni, A.; Franco, S.; Junquera, F.; Merchan, F. L.; Merino, P.; Tejero, T. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2537–2550.
- (5) Inouye, Y.; Hara, J.; Kakisawa, H. *Chem. Lett.* **1980**, 1407–1410.
- (6) Aurich, H. G.; Franzke, M.; Kesselheim, H. P. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 663–668.
- (7) Kanemasa, S.; Tsuruoka, T. *Chem. Lett.* **1995**, 49–50.
- (8) Kanemasa, S. *Synlett* **2002**, 1371–1387.
- (9) Hassan, A.; Wazeer, M. I. M.; Ali, S. A. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 393–400.
- (10) Marca, E.; Delso, L.; Tejero, T.; Vazquez, J. T.; Dorta, R. L.; Merino, P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7152–7155.
- (11) Merino, P.; Tejero, T.; Mannucci, V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3385–3388.
- (12) Delso, L.; Melicchio, A.; Isasi, A.; Tejero, T.; Merino, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 5721–5730.
- (13) Franco, S.; Merchan, F. L.; Merino, P.; Tejero, T. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2275–2284.
- (14) Pfeiffer, J. Y.; Beauchemin, A. M. J. *Org. Chem.* **2009**, *74*, 8381–8383.
- (15) Dobashi, T. S.; Parker, D. R.; Grubbs, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5382–5387.
- (16) Blanco, F.; Alkorta, I.; Elguero, J. *Croat. Chem. Acta* **2009**, *82*, 173–183.
- (17) Galvez, J.; Guirado, A. J. *Comput. Chem.* **2010**, *31*, 520–531.
- (18) Dobashi, T. S.; Goodrow, M. H.; Grubbs, E. J. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4440–4443.
- (19) Bjoergo, J.; Boyd, D. R.; Neill, D. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 478–479.
- (20) Koyano, K.; Tanaka, I. *J. Phys. Chem.* **1965**, *69*, 2545–2550.
- (21) Kuruts, J.; Rodina, L. L.; Gindin, V.; Korobitsyna, I. *Org. React. (Tartu)* **1978**, *15*, 322–334.
- (22) Boyle, L. W.; Peagram, M. J.; Whitman, G. H. *J. Chem. Soc. B* **1971**, 1728–1733.
- (23) Kessler, H.; Bley, P. F.; Leibfritz, D. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 1687–1697.
- (24) Jennings, W. B.; Boyd, D. R.; Waring, L. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1976**, 610–613.
- (25) Hassan, A.; Wazeer, M. I. M.; Saeed, M. T.; Siddiqui, M. N.; Ali, S. A. *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, *13*, 443–451.
- (26) Jennings, W. B.; Al-Showiman, S.; Tolley, M. S.; Boyd, D. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1975**, 1535–1539.
- (27) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian09, Rev. D01*; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009.
- (28) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157–167.
- (29) Dunning, T. H., Jr. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 1007–1023.
- (30) (a) Kendall, R. A.; Dunning, T. H., Jr.; Harris, R. J. *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 6796–6806. (b) Woon, D. E.; Dunning, T. H., Jr. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1358–1371.
- (31) (a) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215–241. (b) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 669–676. For a recent application of this functional in enzymatic kinetics, see: Vianello, R.; Repic, M.; Mavri, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 7057–7065.
- (32) Fukui, K. *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 4161–4163.
- (33) Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 363–368.
- (34) Yamaguchi, K.; Jensen, F.; Houk, K. N. *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *149*, 537–542.
- (35) Goldstein, E.; Beno, B.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6036–6043.
- (36) Goldstein, E.; Beno, B.; Houk, K. N. *Theor. Chem. Acc.* **1999**, *103*, 81–84.
- (37) Valentin, C. D.; Freccero, M.; Gandolfi, M.; Rastelli, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6112–6120.
- (38) Wittbrodt, J. M.; Schlegel, H. B. *J. Chem. Phys.* **1996**, *105*, 6574–6577.
- (39) Tomasi, J.; Persico, M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027–2094.
- (40) Cances, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3032–3041.
- (41) Cossi, M.; Barone, V.; Cammi, R.; Tomasi, J. *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *255*, 327–335.
- (42) Black, D. S. C.; Johnstone, L. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 669–670.
- (43) Zeng, Y.; Smith, B. T.; Hershberger, J.; Aube, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8065–8067.
- (44) Bourguet, E.; Baneres, J.-L.; Girard, J.-P.; Parello, J.; Vidal, J.-P.; Lusinch, X.; Declercq, J.-P. *Org. Lett.* **2011**, *3*, 3067–3070.
- (45) Toda, F.; Tanaka, K. *Chem. Lett.* **1987**, 2283–2284.
- (46) Petrenko, N. I.; Shelkovnikov, V. V.; Eroshkin, V. I.; Gerasimova, T. N. *J. Fluorine Chem.* **1987**, *36*, 99–106.
- (47) Iesce, M. R.; Cermola, F.; Guitto, A. *Synthesis* **1997**, 657–660.
- (48) Black, D. S.; Edwards, G. L.; Laaman, S. M. *Synthesis* **2006**, 1981–1990.
- (49) Shinzawa, K.; Tanaka, I. *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 1205–1213.
- (50) Streith, J. *Pure Appl. Chem.* **1977**, *49*, 305–315.
- (51) Mloston, G.; Obijalska, E.; Linden, A.; Heimgartner, H. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 578–583.
- (52) Saini, P.; Chattopadhyay, A. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 20466–20478.
- (53) Bigot, B.; Roux, D.; Sevin, A.; Devaquet, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2560–2566.
- (54) Splitter, J. S.; Su, T.-H.; Ono, H.; Calvin, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4075–4076.
- (55) Boyd, D. R.; Coulter, P. B.; Hamilton, W. J.; Jennings, W. B.; Wilson, W. E. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2287–2288.
- (56) Fabio, M.; Ronzini, L.; Troisi, L. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12896–12902.
- (57) Shimizu, M.; Shibuya, I.; Taguchi, Y.; Hamakawa, S.; Suzuki, K.; Hayakawa, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3491–3492.
- (58) Warshaw, J. A.; Gallis, D. E.; Acken, B. J.; Gonzalez, O. J.; Crist, D. R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1736–1743.
- (59) Neumann, C. S.; Jiang, W.; Heemstra, J. R.; Gontang, E. A.; Kolter, R.; Walsh, C. T. *ChemBioChem* **2012**, *13*, 972–976.
- (60) Lin, Y.-M.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8282–8285.
- (61) Videtta, V.; Perrone, S.; Rosato, F.; Alifano, P.; Tredici, S. M.; Troisi, L. *Synlett* **2010**, 2781–2783.
- (62) Buser, S.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 3151–3173.
- (63) Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Joule, J. A.; Zhdankin, V. V. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 3rd ed.; Elsevier: Oxford, 2010.
- (64) Alcamí, M.; De Paz, J. L. G.; Yañez, M. *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 468–478.
- (65) Roca-López, D.; Tejero, T.; Caramella, P.; Merino, P. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 517–525.
- (66) For an application to flavoenzymes, see: Miller, J. R.; Edmonson, D. E.; Grissom, C. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7830–7831.

4.3.- Reacción de nitronas con inolatos de litio

El trabajo descrito hasta ahora se había centrado en algunos aspectos de las interacciones de nitronas consigo mismas, para dar reacciones de dimerización y de isomerización, cuyos mecanismos no estaban bien establecidos en la bibliografía. A continuación, en el desarrollo de esta Tesis Doctoral, se consideró la reactividad de nitronas con otros compuestos, como inolatos (apartado 4.3) y enolatos (apartado 4,4), que presentan un importante interés sintético.

Como se ha comentado en el apartado 1.1, la utilidad sintética de las nitronas se basa principalmente en dos tipos de reactividad: 1) reacciones de cicloadición 1,3-dipolar, donde el grupo nitrona actúa como un 1,3-dipolo, y 2) reacciones de adición nucleófila, donde el grupo nitrona se comporta como un electrófilo frente a reactivos organometálicos principalmente. En particular, en nuestro grupo de investigación se ha explorado tanto experimental como computacionalmente la adición nucleófila estereocontrolada de organolitios y reactivos de Grignard a nitronas quirales.^{11o,80} En todos los casos, el primer paso de la reacción es la coordinación del metal correspondiente al átomo de oxígeno del grupo nitrona, lo que incrementa el carácter electrófilo del átomo de carbono azometínico en el complejo resultante^{11k,21a,81} (esquema 11).

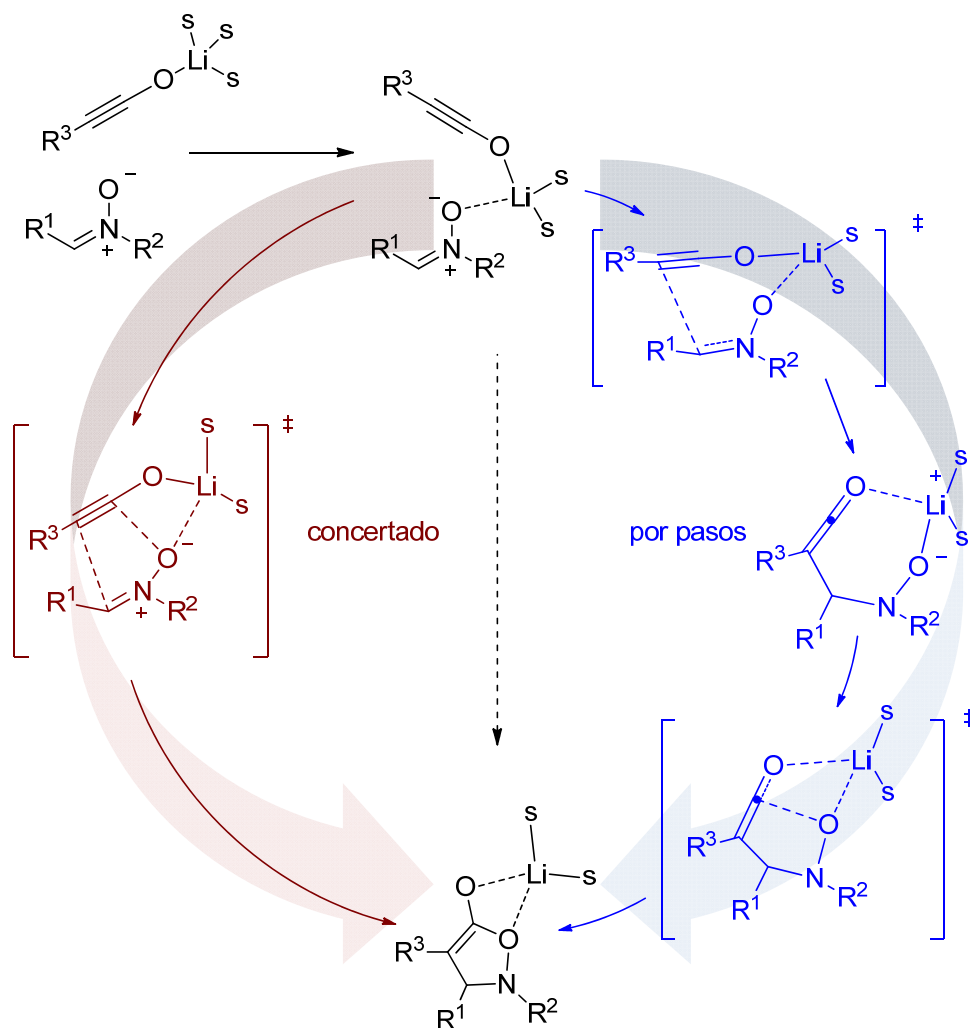


Esquema 11: Adición nucleófila de reactivos organometálicos a nitronas.

Con estos antecedentes se inició el estudio de la reacción de inolatos de litio con nitronas, utilizando como compuestos modelo *N*-óxido de *N*-etilidenmetanamina y propinolato de litio (Esquema 12, R¹,R²,R³=Me). En principio, partiendo del complejo reactivo y análogamente a otras reacciones con organolitios, pueden darse dos mecanismos: uno concertado y otro por pasos. En esta investigación, además de intentar determinar el tipo de mecanismo, se realizaron análisis topológicos ELF y NCI con el objeto de obtener más información sobre el proceso de formación de los enlaces químicos.

Los cálculos DFT llevados a cabo sobre el sistema modelo mostraron que, tras la formación del complejo inicial, el mecanismo era concertado pero altamente asíncrono, a través de un único ET con una ΔG inferior a 10 kcal/mol. En ninguna de las pruebas fue posible encontrar ningún intermedio ceténico como el indicado en el esquema 12.

Sin embargo, la distancia $C1_{\text{inol}}-O_{\text{nit}}$ en el ET localizado, de 3.24 Å, era más acorde con una interacción electrostática que con un enlace en formación.⁸² (figura 8a).



Esquema 12: Posibles mecanismos concertado y por pasos para la reacción entre inolatos de litio y nitronas.

El estudio detallado de IRC (Figura 8b-d) arrojó algo más de información. Como se puede apreciar claramente, la reacción, a pesar de ser concertada (sólo hay un máximo de energía), está dividida en dos estadios o fases⁸³ correspondientes a la formación de cada uno de los enlaces. Entre ambas fases, caracterizadas por cambios grandes de energía (normas altas), existe una pequeña zona en la que la reacción parece paralizarse momentáneamente. En esta zona aparece lo que se conoce como un *intermedio escondido*,⁸⁴ que no llegaría a ser un intermedio con existencia real (la norma se acerca pero no llega a cero, es decir, no hay un mínimo matemático de energía), ya que la reacción *colapsa* directamente al producto final. Esta especie solo puede ser “capturada” *in silico*, donde podemos hacer avanzar, retroceder o paralizar la reacción a voluntad.

A pesar de ello, existe la posibilidad de revelar intermedios escondidos y poder estudiarlos computacionalmente mediante pequeños cambios en la electrónica de la reacción que, o bien estabilicen la estructura de interés, o bien dificulten su evolución

posterior.⁸⁵ En este caso, fue suficiente con añadir una molécula más de disolvente al inicio de la reacción, lo que proporcionó un átomo de litio pentacoordinado tanto en el complejo inicial, como en el ET, para transformar el proceso en una reacción por pasos y obtener así el intermedio ceténico. La introducción de la molécula de disolvente hace que en el intermedio la cetena sea expulsada de la esfera de coordinación del átomo de litio (el intermedio prefiere ser tetracoordinado sin tensión a pentacoordinado con ella), lo cual aleja los átomos que van a formar el segundo enlace, evitando el colapso.

Este resultado permitía suponer la posibilidad de un mecanismo alternativo por pasos para esta reacción; sin embargo las especies con el átomo de litio pentacoordinado fueron menos estables, de acuerdo con cálculos realizados previamente,⁸⁶ y el ET correspondiente se situó 5.8 kcal/mol más alto que en el caso del átomo de litio tetracoordinado.

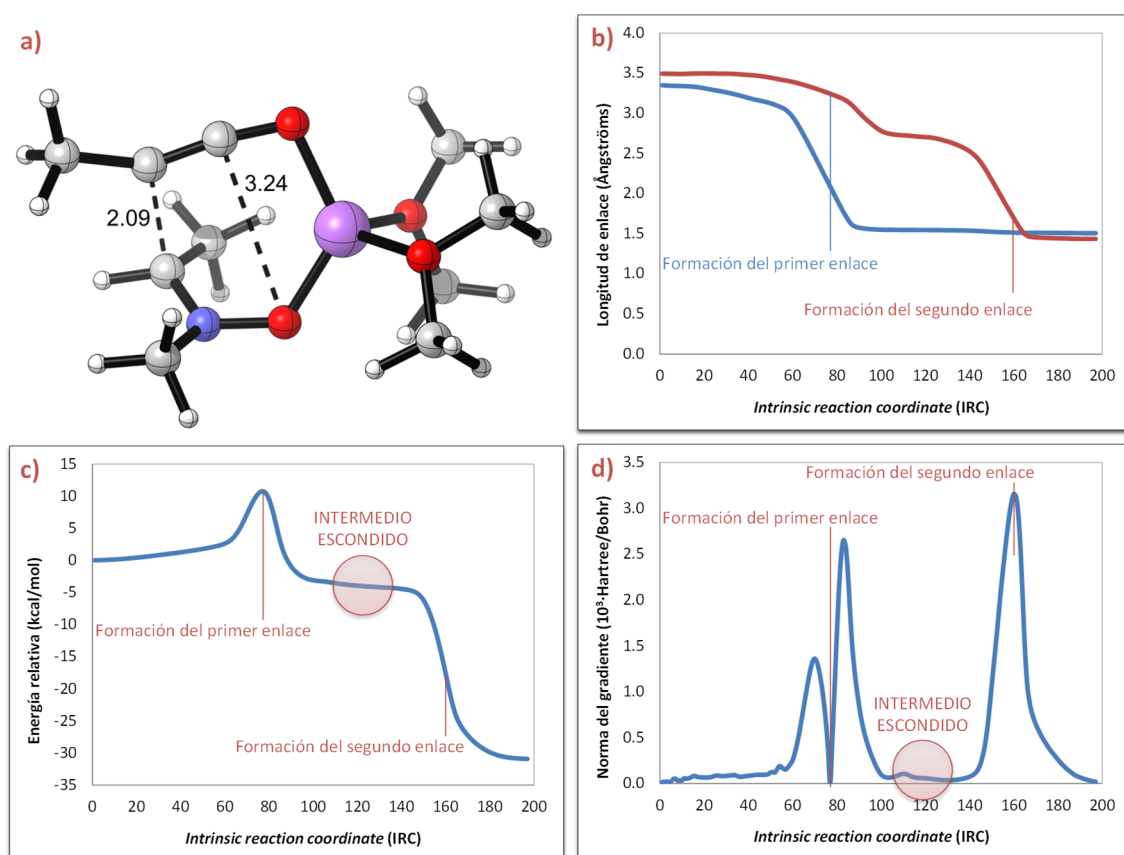


Figura 8: a) Estructura del ET (punto 77 del IRC) y variación de diversas propiedades a lo largo del IRC: b) distancia de enlaces en formación, c) energía y d) norma del gradiente. Se muestra también la zona donde estaría el *intermedio escondido*.

Una forma de extraer más información acerca del proceso era llevar a cabo estudios de ELF y NCI de los diferentes puntos del IRC obtenido (figura 9).

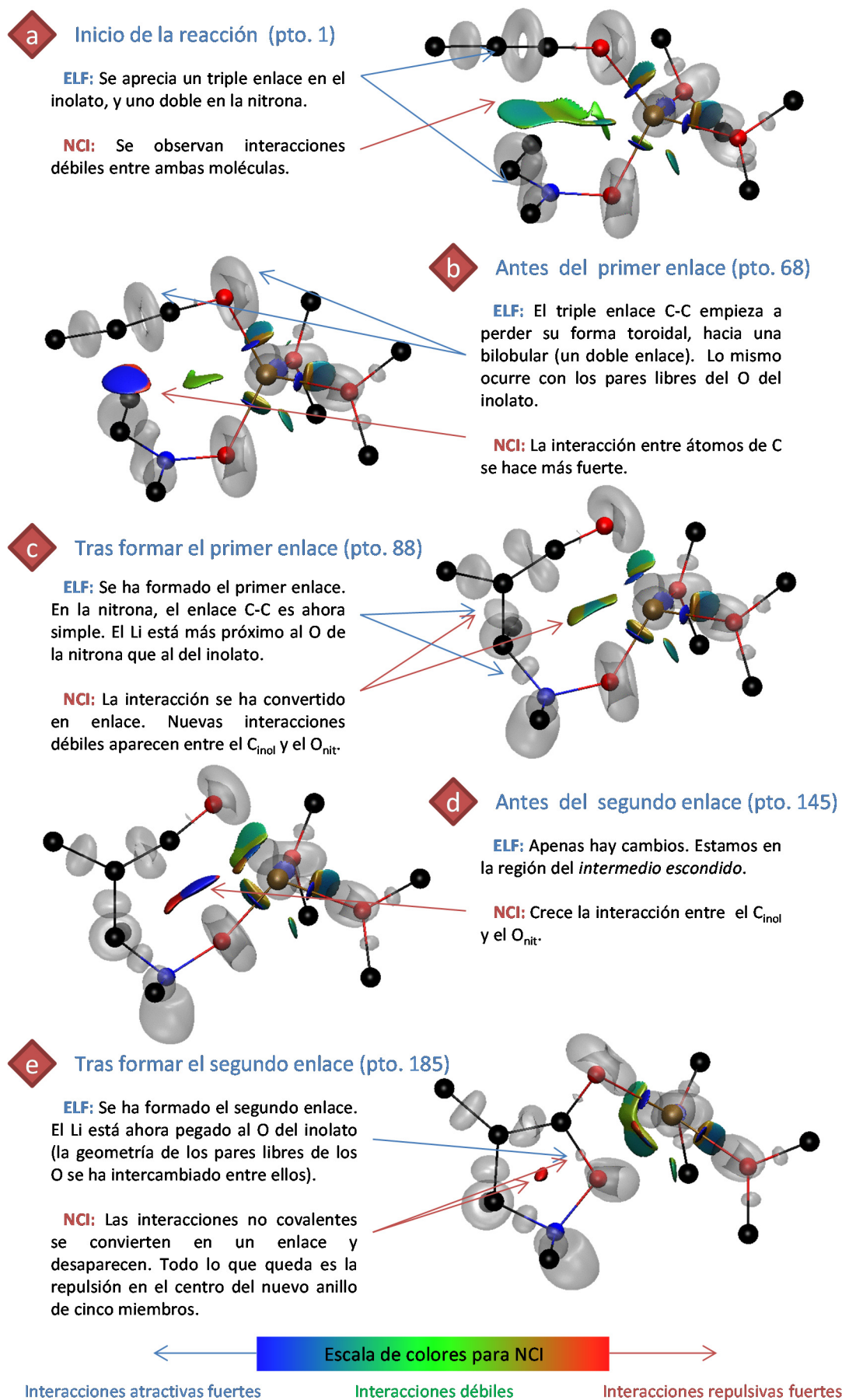


Figura 9: Isosuperficies representando ELF (en gris) y NCI (en escala de colores) para puntos seleccionados del IRC.

En la figura 9 se muestran los aspectos más importantes de ELF y NCI para puntos seleccionados del IRC mostrando isosuperficies (en el trabajo original, es posible encontrar una animación con todos los puntos en la información suplementaria). En esta representación gráfica, que muestra únicamente aspectos cualitativos, cabe destacar la fuerte interacción electrostática observada en la segunda parte de la reacción entre el Cl_{inol} y el O_{nit} , que *colapsarían* para formar el segundo enlace sin dejar que la reacción dé lugar a un intermedio (figura 9d).

A continuación, se realizó el análisis cuantitativo de los resultados obtenidos para los cálculos ELF considerando las *cuenas*, habitualmente representadas por el punto donde la población electrónica alcanza su valor máximo. La aparición y desaparición de las cuencas, así como la integración de la población en cada cuenca, proporciona información sobre el inicio y el grado de formación de los enlaces en cada punto del IRC: Para mínimos de energía, esta representación nos da la misma información que una estructura de Lewis al asignar a cada cuenca un valor de 2 electrones. La diferencia es que con los cálculos ELF es posible conocer la población exacta de cada enlace y, en estructuras que no son mínimos (ETs u otros puntos del IRC), nos da información sobre la extensión en que un enlace se está viendo modificado. En la figura 10 se muestran las cuencas de la ELF calculadas para el punto 1 del IRC (complejo reactivo).

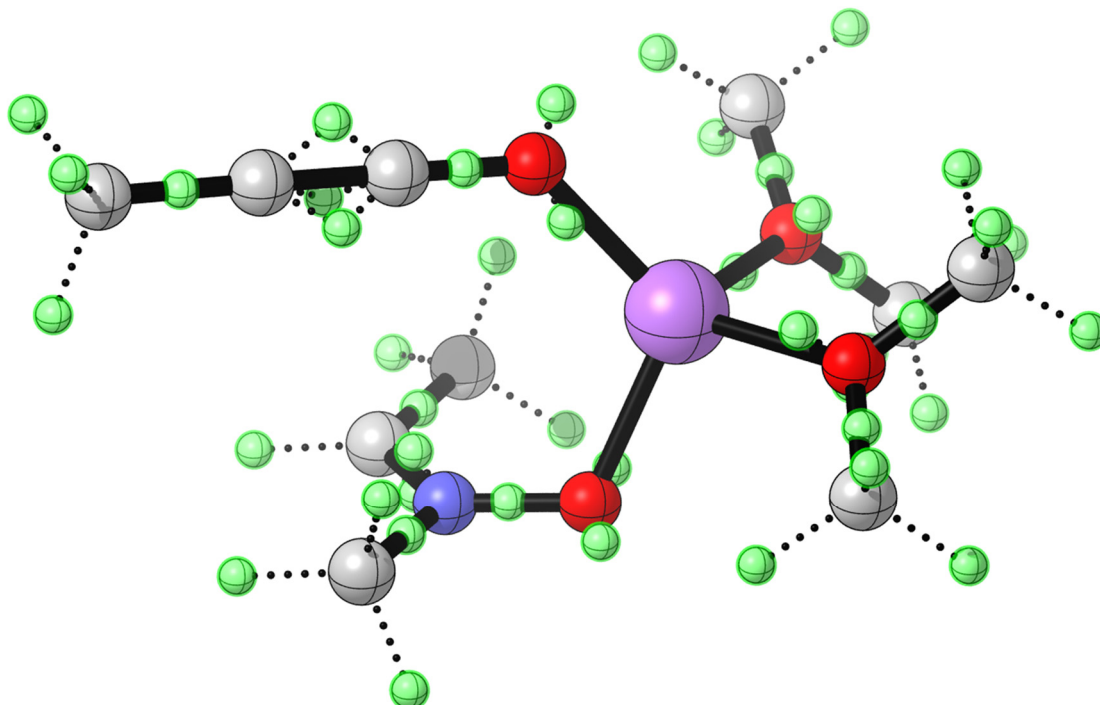


Figura 10: Máximos de la ELF (esferas verdes) en el complejo reactivo (punto 1 del IRC).

En la figura 11 es posible observar todas las fluctuaciones electrónicas de interés con algo más de detalle que en la figura incluida originalmente en la publicación. Se aprecia claramente como el primer enlace se forma tomando los electrones del triple enlace del inolato, de forma concomitante a la aparición del par de electrones no compartido en el átomo de nitrógeno, que provienen del doble enlace C=N de la nitrona (puntos 79 y 80 del IRC). Asimismo, llama la atención que la formación de este primer enlace es posterior al máximo de energía (ET, punto 77). Durante la meseta correspondiente al *intermedio escondido* no se observa aparición de cuencas ni en el átomo de carbono adyacente al átomo de oxígeno del inolato (C1_{inol}), ni en el átomo de oxígeno de la nitrona, indicando que el enlace todavía no se está formando. Cuando finalmente ocurre la formación del segundo enlace los electrones provienen en su mayor parte del átomo de oxígeno de la nitrona, pero también del enlace C-O del inolato. Es difícil distinguir la contribución electrónica, ya que ésta se distribuye fácilmente a través del catión litio. A pesar de ello, es posible observar cómo la preferencia de coordinación del catión litio disminuye para el inolato a mitad de reacción y aumenta para la nitrona, para luego revertirse esta tendencia. Este “baile del Li” ya había sido observado anteriormente (figura 9), y se aprecia claramente en las animaciones.

En resumen, en esta investigación fue posible demostrar que la reacción de nitronas con inolatos de litio es un **proceso concertado, pero altamente asíncrono, con presencia de un *intermedio escondido***, donde la formación de los dos enlaces ocurre en dos estadios bien diferenciados. La cercanía de los átomos de C1_{inol} y O_{nit} tras la formación del primer enlace, forzada por la hibridación sp del C1_{inol} y la coordinación al Li, hace imposible la existencia de un intermedio ceténico y se produce el colapso al producto final. Los cálculos NCI resultaron muy útiles para evidenciar esta fuerte interacción, mientras que ELF fue clave para establecer inequívocamente la formación consecutiva de los enlaces.

A continuación, se presenta una copia del trabajo publicado.

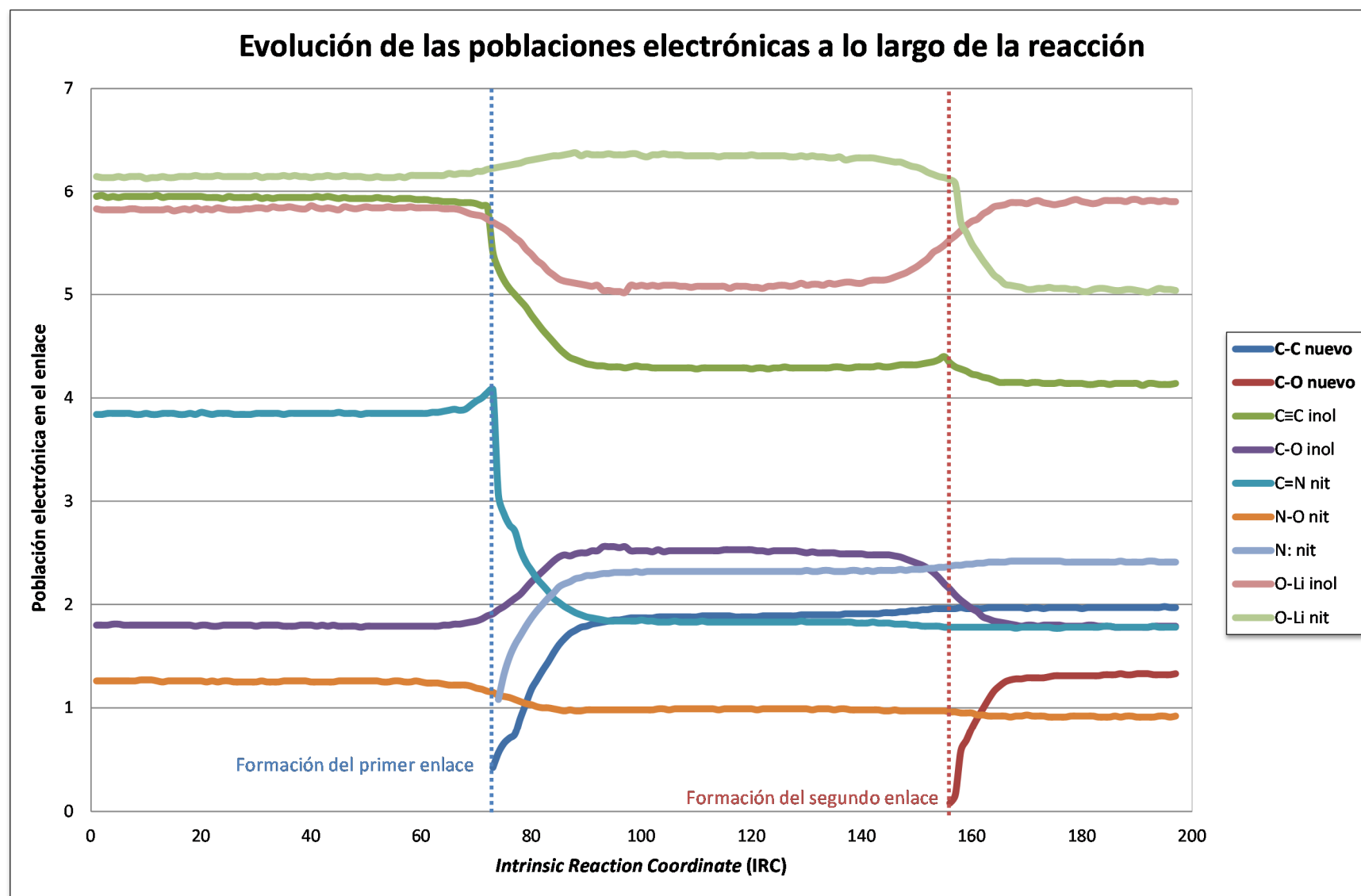


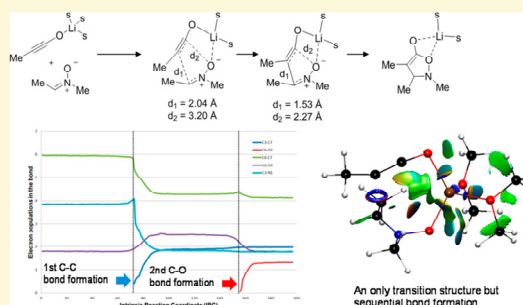
Figura 11: Evolución de la población electrónica en los enlaces de interés a lo largo del IRC. En los enlaces múltiples participa más de una cuenca por enlace.

Understanding Bond Formation in Polar One-Step Reactions. Topological Analyses of the Reaction between Nitrones and Lithium Ynolates

David Roca-López,[†] Víctor Polo,[‡] Tomás Tejero,[†] and Pedro Merino^{*†}[†]Laboratorio de Síntesis Asimétrica, Departamento de Síntesis y Estructura de Biomoléculas, Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (ISQCH), Universidad de Zaragoza, CSIC, Campus San Francisco, E-50009 Zaragoza, Aragón, Spain[‡]Departamento de Química Física and Instituto de Biocomputación y Física de Sistemas Complejos (BIFI), Universidad de Zaragoza, Campus San Francisco, E-50009 Zaragoza, Aragón, Spain

Supporting Information

ABSTRACT: The mechanism of the reaction between nitrones and lithium ynolates has been studied using DFT methods at the M06-2X/cc-pVTZ/PCM=THF level. After the formation of a starting complex without energy barrier, in which the lithium atom is coordinated to both nitron and ynolate, the reaction takes place in one single kinetic step through a single transition structure. However, the formation of C–C and C–O bonds takes place sequentially through a typical *two-stage, one-step process*. A combined study of noncovalent interactions (NCIs) and electron localization function (ELFs) of selected points along the intrinsic reaction coordinate (IRC) of the reaction confirmed that, in the transition structure, only the C–C bond is being formed to some extent, whereas an electrostatic interaction is present between carbon and oxygen atoms previous to the formation of the C–O bond. Indeed, the formation of the second C–O bond only begins when the first C–C bond is completely formed without formation of any intermediate. Once the C–C bond is formed and before the C–O bond formation starts the RMS gradient norm dips, approaching but not reaching 0, giving rise to a *hidden intermediate*.

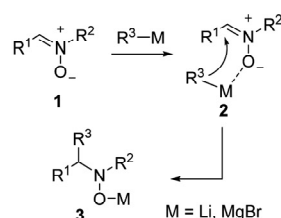


INTRODUCTION

Nitrones **1** have amply demonstrated their synthetic utility in [3 + 2] cycloadditions over the last 75 years.¹ More recently, they have been shown to be excellent electrophiles in nucleophilic additions of organometallic reagents.² In this context, we have reported that chiral nonracemic α -alkoxy and α -amino nitrones react with a variety of organometallic reagents, including organolithium³ and Grignard⁴ derivatives, in a completely stereocontrolled way. The stereocontrol is exerted either by using different Lewis acids as precomplexing agents, as in the case of α -alkoxy nitrones,⁵ or by selecting the appropriate protecting groups, in the case of α -amino nitrones.⁶ In all cases, the first step of the reaction is the formation of complex **2** between the nitrone and the organometallic reagent through coordination of the nitrone oxygen (Scheme 1).^{3,7} Such coordination increases the electrophilic character of the azomethine carbon of the nitrone, and for certain cases the complex was proved unequivocally by NMR spectroscopy^{7b,8} and X-ray crystallography.⁹

Of particular interest are the reactions of nitrones with species bearing an electron-rich multiple bond such as lithium and silyl ketene acetals¹⁰ and lithium ynolates,¹¹ leading in all cases to isoxazolidin-2-ones (Scheme 2). We have demon-

Scheme 1. Nucleophilic Addition of Organometallic Reagents to Nitrones

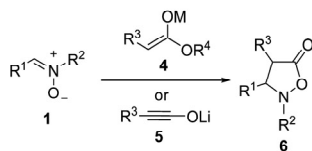


strated that, whereas the reaction with lithium ketene acetals (lithium α -methoxyenolates) takes place through a stepwise mechanism,¹⁰ for the reaction with silyl ketene acetals both one-step and stepwise mechanisms are competitive, although in some cases the stepwise mechanism is prevalent.¹²

On the other hand, much less is known about the mechanism of the reaction between lithium ynolates **5** and nitrones, which has been described¹¹ as a typical inverse-demand [3 + 2]

Received: February 22, 2015

Published: March 24, 2015

Scheme 2. Addition of Electron-Rich Double Bonds to Nitrones

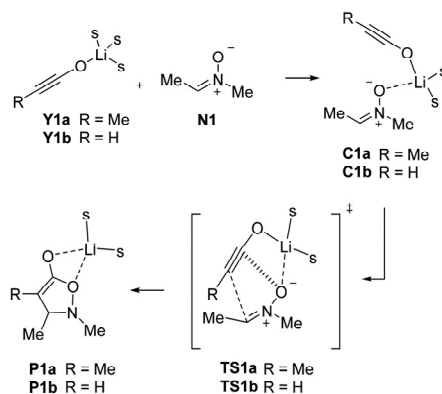
cycloaddition (Scheme 3, route A) by analogy with other similar processes. However, a stepwise mechanism (Scheme 3, route B) involving the sequential formation of the two bonds and the existence of ketene intermediate **IN** could also be considered in a similar way to the reaction of lithium α -alkoxyenolates.

In this work, a density functional theory (DFT) study of the addition of ynolates to nitrones, which has been experimentally studied,¹¹ has been carried out in order to determine the concertedness of the process and to understand the bond formation. A complete characterization of the electronic reorganization along the reaction is fulfilled by applying topological ELF and NCI analyses of selected points of the IRC.

COMPUTATIONAL METHODS

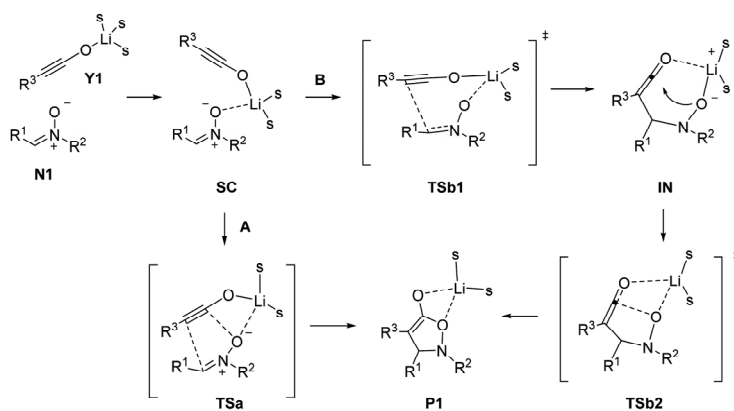
All of the calculations were performed using the Gaussian09 program.¹³ Molecular geometries were optimized with the M06-2X functional¹⁴ in conjunction with the cc-pVTZ basis set.¹⁵ This method has been recently used in theoretical investigations with nitrones.¹⁶ Analytical second derivatives of the energy were calculated to classify the nature of every stationary point, to determine the harmonic vibrational frequencies, and to provide zero-point vibrational energy corrections. The thermal and entropic contributions to the free energies were also obtained from the vibrational frequency calculations, using the unscaled frequencies. All transition structures were characterized by one imaginary frequency. All of the located TSs were confirmed to connect to reactants and products by intrinsic reaction coordinate (IRC) calculations.¹⁷ The IRC paths were traced using the second-order González–Schlegel integration method.¹⁸ Calculations have been carried out considering solvent effects (THF) with the PCM model¹⁹ and including discrete molecules of dimethyl ether to complete the coordination sphere of lithium.²⁰ NCI (noncovalent interactions) were computed using the methodology previously described.²¹ Data were obtained with the NCIPLOT

program.^{21c} A density cutoff of $\rho = 0.1$ au was applied, and the diagrams were created for an isosurface value of $s = 0.4$ and colored in the $[-0.03, 0.03]$ au ($\sin \lambda_2$) ρ range using VMD software.²² The electronic structures of stationary points were analyzed by a topological analysis of the electron localization function (ELF).²³ The ELF study was performed with the TopMod program²⁴ using the corresponding monodeterminantal wave functions of all structures of the IRC. The analysis of the gradient field or topology of ELF²⁵ has been shown to be a powerful tool for rationalizing the electron delocalization in molecular systems,²⁶ providing detailed insight of the nature of the chemical bond in a variety of reacting systems.²⁷ Animation given in the Supporting Information was created by extracting and processing all points of the IRC with an in-house program and saving the corresponding images to create an animated GIF. Nitron **N1** ($R^1 = R^2 = \text{Me}$) and ynolate **Y1a** ($R^3 = \text{Me}$) have been chosen as models for the study. In addition, the reaction with the simplest ynolate **Y1b** ($R^3 = \text{H}$) has been calculated for the purposes of comparison (Scheme 4).

Scheme 4. Reaction between Nitron **N1** and Ynolates **Y1a,b**

RESULTS AND DISCUSSION

Addition of Lithium Ynolate. The first step in the reaction between **N1** and **Y1a** is the formation of complex **C1a** without an energy barrier (Scheme 4) in a way similar to the reaction of nitrones with other organolithium reagents.¹⁰ After formation of complex **C1a** only **TS1a** could be located at 9.4

Scheme 3. One-Step (A) and Stepwise (B) Mechanisms for the Reaction between Lithium Ynolates and Nitrones

kcal/mol above the ground state. The geometrical constraints imposed by both the linear triple bond and the coordination to lithium avoids the possibility of considering other approaches between nitron and ynoate.

The energy profile for the reaction and main geometrical features of TS1a and other stationary points are given in Figure 1, while Table 1 reports absolute and relative energies. The C–

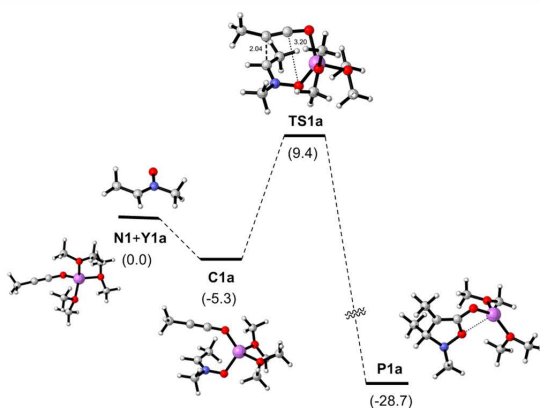


Figure 1. Energy diagram (M06-2X/cc-pVTZ/PCM=THF) and stationary points for the reaction between nitron N1 and lithium ynoate Y1a. Relative free energy values (ΔG_{298}) are given in kcal/mol.

Table 1. Calculated (M06-2X/cc-pVTZ/PCM=THF) Free (ΔG , hartrees) and Relative Energies ($\Delta\Delta G$, kcal/mol) of the Stationary Points Corresponding to the Reaction of Nitron N1 with Y1a^a

	ΔG	$\Delta\Delta G^b$
N1	-248.34944	
Y1a	-663.73457	
C1a	-757.13530	-5.3
TS1a	-757.11198	9.4
P1a	-757.17258	-28.7

^aFor the nomenclature of the stationary points see Figure 1.

^bReferenced to isolated starting materials (N1 + Y1a); an isolated molecule of the solvent (Me₂O) has been added for coherence.

C and C–O distances found in TS1a were 2.04 and 3.20 Å, respectively. This computed transition structure corresponds to an apparent one-step but highly asynchronous cycloaddition. However, in contrast to typical dipolar cycloadditions of nitrones,²⁸ the C–O distance is more in agreement with an electrostatic interaction rather than a forming bond, as reported by Schleyer and co-workers²⁹ in the case of polar [3 + 2] cycloadditions. Any attempt to locate a ketene intermediate such as IN (Scheme 3) failed. We found that structures of this type are not stable as equilibrium states. Attempts to optimize them led back to complex C1a (or go ahead to P1a), strong evidence that a stepwise mechanism for this reaction is not favored. Similar results have been found with ynoate Y1b, which formed the corresponding C1b leading to P1b through TS1b (for geometries, energy data, and details see the Supporting Information) with an energy barrier of 8.1 kcal/mol.

The ultimate reason for the instability of a species such as IN, in which the lithium atom is coordinated to the oxygen atoms,

is due to geometrical restrictions imposed by the hybridization of the ynoate carbon atom bonded to the oxygen. The carbon atom which is highly electrophilic does not change the sp hybridization during the first half of the reaction. Consequently, it is too close to the nucleophilic nitron oxygen and a collapse between the two centers takes place in the second half of the reaction (for an animation see the Supporting Information). Thus, the formation of P1a takes place in a single kinetic step but in two stages. Actually, the formation of the two new σ bonds is nonconcerted and the process can be considered a typical two-stage reaction, in agreement with the definition given by Domingo and co-workers.³⁰

The intrinsic reaction coordinate illustrated in Figure 2 confirms the two-stage character of the reaction as well as the presence of a so-called *hidden intermediate*.³¹ The IRC analysis (Figure 2) also explains the difference in C–C and C–O forming bond lengths observed in TS1a. Monitoring of the two forming bonds is also illustrated in Figure 2. Initially (first stage), at TS1a, the C–C bond is forming ($d_{C-C} = 2.04$ Å), whereas the C–O distance ($d_{C-O} = 3.20$ Å) only indicates a noncovalent interaction (see below) but not a bond formation. After this TS is passed and the reaction progresses (point a), the C–C bond is practically formed ($d_{C-C} = 1.56$ Å), whereas the C–O bond is still not formed ($d_{C-O} = 2.86$ Å) and the IRC slope is relaxed. In the middle of the formed plateau the hidden intermediate is revealed (point b, $d_{C-C} = 1.54$ Å, $d_{C-O} = 2.63$ Å). At the end of the plateau (point c), the C–C bond is already formed ($d_{C-C} = 1.53$ Å) and the C–O bond is being formed ($d_{C-O} = 2.27$ Å). Only at the end of the reaction (point d) could the C–O bond be considered formed ($d_{C-O} = 1.44$ Å). A close inspection of the RMS gradient norm along the IRC reveals that whereas for TS1 the norm is 0.00 (as expected for a transition structure), at point b (*hidden intermediate*) the norm dips, approaching but not reaching 0.

Rzepa and co-workers pointed out that hidden intermediates could be evidenced as real species by electronically influencing the corresponding geometry.³² However, in our case, the sp hybridization of the ynoate carbon linked to oxygen forces a collapse between that carbon and nitron oxygen once the first C–C bond is formed. We tried to reveal a real intermediate by adding an additional discrete solvent molecule in order to affect the geometry of the TS and thus increase the distance between the carbon and oxygen atoms. In fact, under such conditions it was possible to identify the corresponding minimum IN1a at 3.9 kcal/mol above the reagents (N1 and Y1a) (Scheme 5). The O–Li and C–O distances were found to be 2.88 and 3.10 Å, respectively. The existence of intermediate IN1a could account for an alternative stepwise mechanism in which the lithium atom maintains a pentacoordinated environment. However, the corresponding species bearing pentacoordinated lithium were less stable, in agreement with previous calculations.³³ The corresponding starting complex C2a is located 3.9 kcal/mol above the reagents, and the TS TS2a, leading to IN1, has an energy barrier of 15.2 kcal/mol (5.8 kcal/mol higher in energy than the Li-tetracoordinated TS1a). Consequently, the possibility of a stepwise mechanism should be disregarded. The elimination of the terminal methyl group at the ynoate (Y1b) does not affect the results and a similar pathway that was higher in energy than the corresponding Li-tetracoordinated pathway was found (for geometries, energy data, and details see the Supporting Information).

NCI and ELF Analyses. To understand the C–C and C–O bond formation processes along the *two-stage, one-step* addition

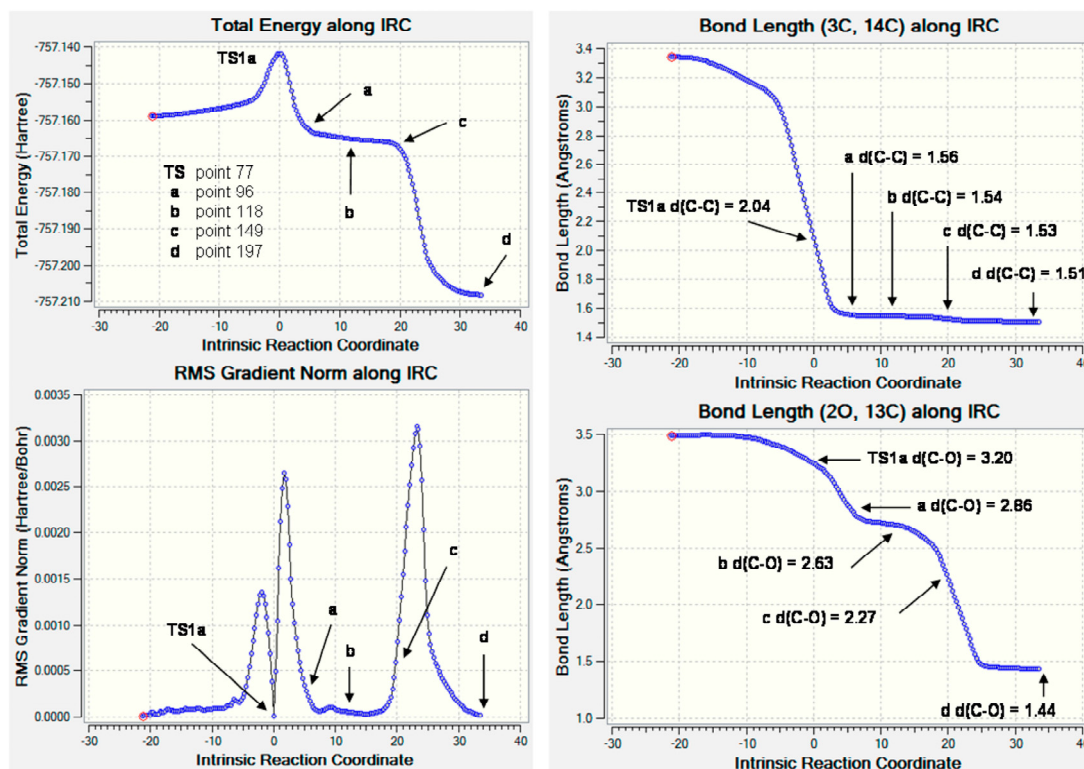
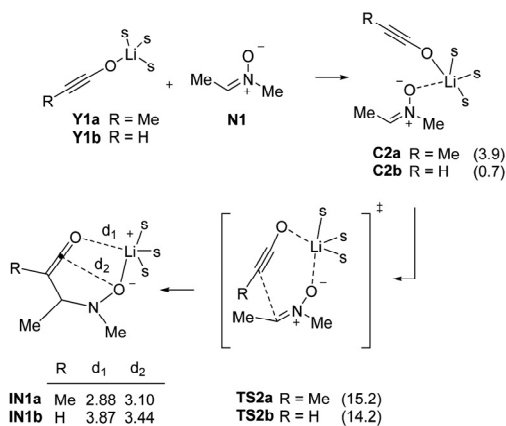


Figure 2. Computed (M06-2X/cc-pVTZ/PCM=THF) intrinsic reaction coordinate (IRC) for the reaction between nitron N1 and ynoate Y1a, showing the relative energy (top left), the gradient norm showing a prominent hidden intermediate (bottom left), and monitoring of C–C (top right) and C–O (bottom right) bonds along the IRC. Selected points of the IRC are TS1a, a, b, c, and d.

Scheme 5. Reaction between N1 and Y1a,b with Pentacoordinated Lithium^a

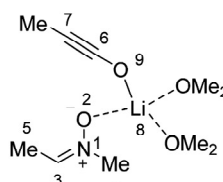


^aRelative energies to reagents (N1 + Y1a or N1 + Yb) calculated at the M06-2X/cc-pVTZ/PCM=THF level are given in parentheses.

of lithium ynoates to nitrones, topological ELF and NCI analyses of selected relevant points of the IRC have been carried out. ELF analysis has been revealed as an excellent tool to understand bonding changes along the reaction path.³⁴

Domingo and co-workers reported several examples illustrating the utility of this topological analysis.³⁵ NCI analysis^{20a,21} shares several similarities with the atoms in molecules approach but, in addition, three dimensional regions are provided in order to detect, in a qualitative way, both attractive (van der Waals and hydrogen bonding) and repulsive (steric) interactions.³⁶ The NCI analysis, which only requires the density function, $\rho(r)$, has been demonstrated to be efficient and applicable to a variety of systems,³⁷ including nucleophilic additions to C=N double bonds.³⁸ We carried out the complete ELF analysis for the IRC (197 points) illustrated in Figure 2 for the reaction between nitron N1 and ynoate Y1a. From this analysis we considered points 77 (TS1), 79, 80, 158, and 159 of the IRC as the most relevant ones according to Domingo and co-workers, who showed that single-bond formation between two atoms begins by merging two monosynaptic basins into a new disynaptic basin, associated with the formation of the new bond.³⁹ The ELF basin populations of those selected points, including initial complex C1a and final product P1a, are given in Table 2. The attractor positions and the atom numbering of ELF and NCI for relevant points of the IRC are shown in Figure 3.

The ELF topological analysis of the attractors for starting complex C1a shows three disynaptic basins each associated with the C–C triple bond, whose electron density integrates to 5.95 e (e.g., $V_1(C6,C7)$, $V_2(C6,C7)$ and $V_3(C6,C7)$) and with the C=N double bond, whose electron density integrates to

Table 2. ELF Basin Populations for the Reaction of Nitron N1 with Y1a^a


	C1a ^a	TS1a ^b	P79	P80	P158	P159	P1a ^c
$d(\text{C3}-\text{C7})$	3.35	2.04	1.98	1.93	1.52	1.51	1.51
$d(\text{C6}-\text{O2})$	3.49	3.20	3.22	3.21	1.79	1.74	1.44
$V(\text{C3})$			0.10				
$V(\text{C7})$		0.74	0.94				
$V(\text{C3}, \text{C7})$				1.18	1.97	1.96	1.97
$V(\text{C6})$					0.19		
$V(\text{O2})$					0.39		
$V(\text{C6}, \text{O2})$						0.68	1.33
$V_1(\text{C6}, \text{C7})$	2.15	2.51	2.42	2.38	2.10	2.09	2.08
$V_2(\text{C6}, \text{C7})$	1.59	2.06	2.46	2.42	2.18	2.17	2.06
$V_3(\text{C6}, \text{C7})$	2.21						
$V_1(\text{C3}, \text{N1})$	1.86	2.71	2.41	2.33	1.78	1.78	1.78
$V_2(\text{C3}, \text{N1})$	1.98						

^aCorresponding to the initial point 1 of the IRC. ^bCorresponding to point 77 of the IRC. ^cCorresponding to the final point 197 of the IRC.

3.84 e (e.g., $V_1(\text{N1}, \text{C3})$ and $V_2(\text{N1}, \text{C3})$). The picture for the final product **P1a** displays two disynaptic attractors associated with the expected C–C (e.g., $V(\text{C3}, \text{C7})$) and C–O (e.g., $V(\text{C6}, \text{O2})$) new single bonds integrating to 1.97 and 1.33 e, respectively. Also, two disynaptic attractors associated with a C–N single bond (e.g., $V(\text{N1}, \text{C3})$) and C–C double bond (e.g., $V_1(\text{C6}, \text{C7})$) and $V_2(\text{C6}, \text{C7})$ integrating to 1.78 and 4.14 e, respectively, are shown. The NCI analysis of **C1a** (Figure 4) shows a clear favorable interaction (green-blue surface) between the π systems corresponding to ynonate and nitron.

At **TS1a** no monosynaptic basin appears at the nitron carbon C3, but one is present for the C6 atom integrating to 0.74 e. At this TS the C6–C7 bonding region is characterized by $V(\text{C6}, \text{C7})$ integrating to 4.57 e (from 5.95 e at **C1a**), indicating that transfer of the electron density from the triple bond to the nitron has started. Indeed, the C3–N1 bonding region is characterized by only one disynaptic basin $V(\text{C3}, \text{N1})$ integrating to 2.71 e (from 3.84 e at **C1a**). The NCI analysis of **TS1a** shows the forming bond as a strong favorable interaction (blue ring) corresponding to the electronic transference mentioned above. In addition, a weak interaction (green surface) is present between the nitron oxygen and C6. This observation is in agreement with a favorable interaction but not with a forming bond between C6 and O2 atoms. At **P79**, the $V(\text{C7})$ monosynaptic basin increases to 0.94 e and a new monosynaptic basin $V(\text{C3})$ integrating to 0.1 e appears at the electrophilic center C3 of the nitron moiety. These monosynaptic basins merge into a new disynaptic basin, $V(\text{C3}, \text{C7})$ integrating to 1.18 e, at the following point of the IRC (**P80**), indicating that the first C3–C7 bond is already being formed at $d(\text{C3}, \text{C7}) = 1.93$ Å. The NCI analysis reflects that the same favorable interaction between C6 and O2 observed for **TS1a** is still present (Figure 4), while the C3–C7 bond has been completely formed.

Going ahead on the IRC, the $V(\text{C3}, \text{C7})$ disynaptic basin increases its population until 1.86 e at point 97 (point a, Figure 2) with a C3–C7 distance of 1.56 Å; at this point the C3–C7 bond is essentially formed. Notably, no monosynaptic basins appear at C6 and O2, indicating that, at this point, the formation of the second C6–O2 single bond has not begun. At **P158**, the C3–C7 bond is formed completely ($d(\text{C3}, \text{C7}) = 1.52$ Å) and the electron density of the $V(\text{C3}, \text{C7})$ disynaptic basin is 1.97 e. At this point, two new $V(\text{C6})$ and $V(\text{O2})$ monosynaptic basins appear, integrating to 0.19 and 0.39 e, respectively. At **P159** ($d(\text{C3}, \text{C7}) = 1.51$ Å, $d(\text{C6}, \text{O2}) = 1.74$ Å), these monosynaptic basins merge into the new $V(\text{C6}, \text{O2})$ disynaptic basin integrating to 0.68 e, which corresponds with

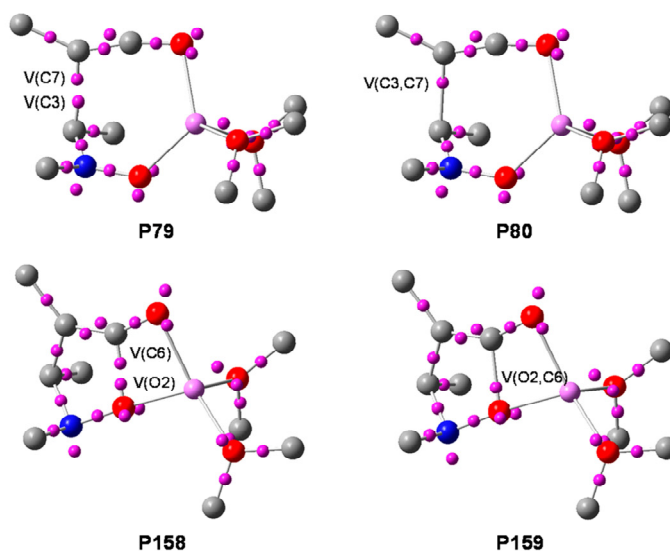


Figure 3. Most relevant ELF attractors at selected points of the IRC of the reaction between nitron N1 and ynonate Y1a.

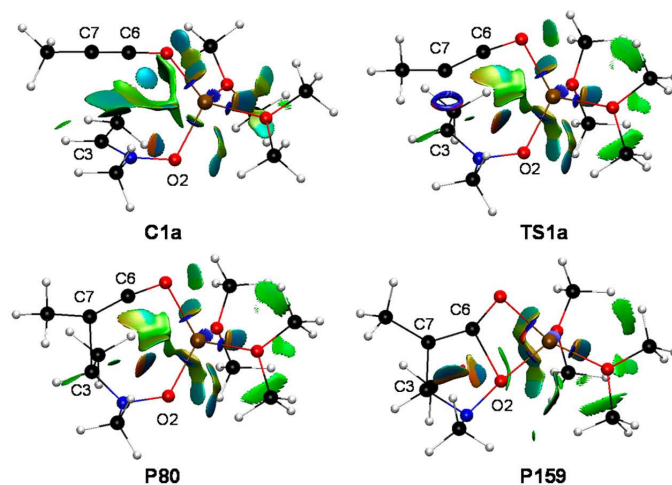


Figure 4. NCI analysis of relevant points C1a, TS1a, P80, and P159.

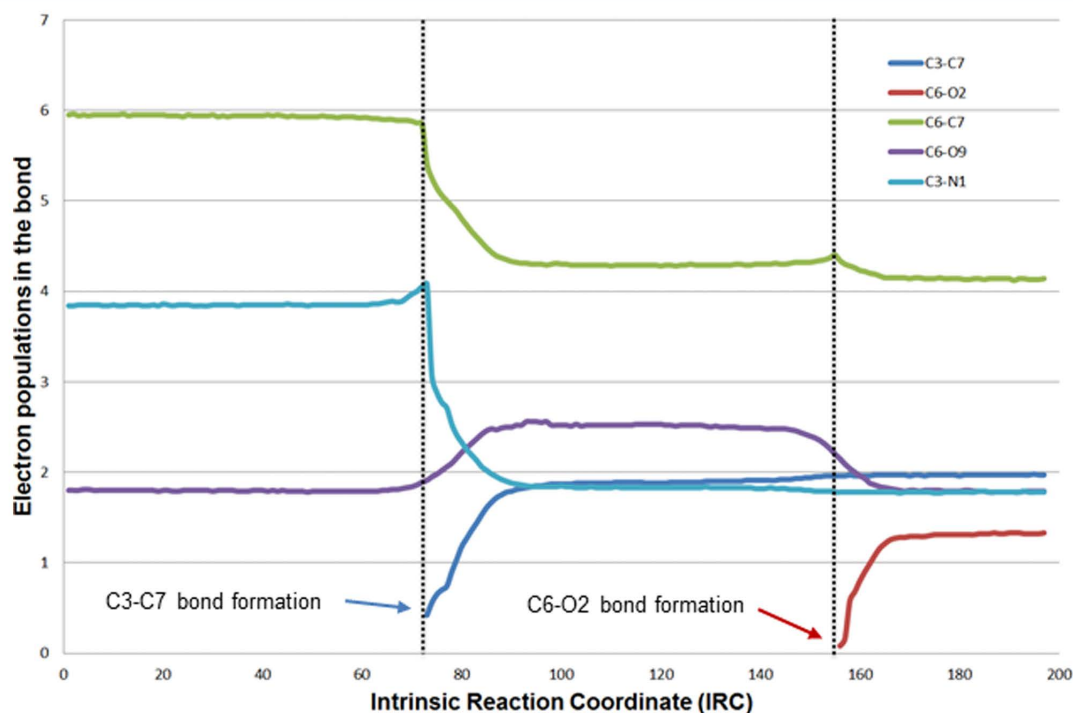


Figure 5. Evolution of electronic basin populations along the reaction coordinate. An EP value close to 6 represents a triple bond, while those close to 4 and 2 represent double and single bonds, respectively.

the formation of the second C6–O2 single bond. The NCI analysis of **P159** (Figure 4) also reflects a transformation of the previously observed favorable interaction into the bond between C6 and O2 atoms (for a complete animation of both ELF and NCI analyses for the whole IRC see the Supporting Information).

These results are in agreement with a *two-stage, one step* process in which, initially, the C3–C7 single bond is formed in

the first part of the reaction path, whereas the second C6–O2 single bond is formed during the second part of the reaction. Figure 5 shows the evolution of electronic populations along the reaction coordinate for selected bonds. When the first C3–C7 bond is formed, the C3–N1 double bond becomes a single bond and, simultaneously, the C6–C7 triple bond becomes a double bond. At the same time the C6–O9 bond increases its population up to 2.6 e, too low to be considered a double bond.

Consequently, it is evident that a species resembling a ketenic intermediate is not formed at any moment. This situation is maintained along the reaction until the second C6–O2 bond is formed. At that moment, the electronic population of the C6–O9 bond returns to typical values corresponding to a single bond. The bond-forming evolution illustrated in Figure 5 is fully consistent with a chemical reaction accounting of a single kinetic step, as it is evident that the two bonds C3–C7 and C6–O2 are formed in a consecutive way.

CONCLUSIONS

In summary, in the reaction of nitrones with ynolates both sp hybridization and coordination to the lithium atom are responsible for placing carbon and oxygen atoms at such a distance in TSI which, given the electronic and geometric features of the reaction, results in close enough contact to promote the formation of the C–O bond once the C–C bond is formed in a typical two-stage reaction corresponding to a single kinetic step. Consequently, no ketene intermediates are formed. The ELF bonding analysis of the IRC of the reaction confirms the highly asynchronous mechanism in which the formation of C–C and C–O bonds of the final isoxazolidine accounts in a consecutive way. Transfer of electronic density from the triple bond of the ynolate toward the electrophilic C–N double bond is completed during the first stage of the reaction, and only when the first C–C bond is formed does the formation of the second C–O bond begin. The NCI analysis is consistent with the presence of favorable interactions between C6 and O2 prior to the bond formation and reveals the moment in which the new bonds are formed.

ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

Figures, tables, and files giving details of calculations corresponding to the reaction of unsubstituted ynolate **Y1b** and to the reaction of **Y1a** and **Y1b** through lithium pentacoordinated species at the M06-2X/cc-pVTZ/PCM=THF level of theory, Cartesian coordinates of optimized structures, animated graphics (GIF and MOV format) illustrating the progress of the reaction, NCI and ELF analysis, and evolution of ELF descriptors along the reaction coordinate. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail for P.M.: pmerino@unizar.es.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO) and FEDER Program (Madrid, Spain, project CTQ2013-44367-C2-1-P) and the Gobierno de Aragón (Zaragoza, Spain, Bioorganic Chemistry Group, E-10). We acknowledge the Institute of Biocomputation and Physics of Complex Systems (BIFI) at the University of Zaragoza for computer time at clusters Terminus and Memento. D.R.-L. thanks the Spanish Ministry of Education (MEC) for a predoctoral grant (FPU program).

REFERENCES

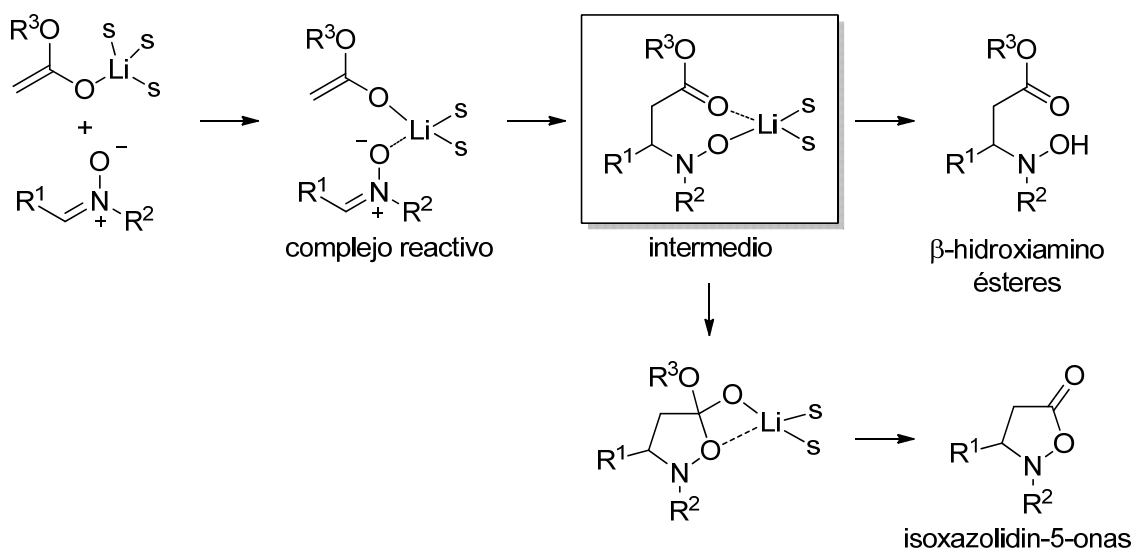
- (1) (a) Irvin, L. *Chem. Rev.* **1938**, *23*, 193–285. (b) Hamer, J.; Macaluso, A. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 473–495. (c) Confalone, P. N.; Huie, E. M. *Org. React. (N.Y.)* **1988**, *36*, 1. (d) Martin, J. N.; Jones, R. C. F. *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry: Nitrones*. In *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry toward Heterocycles and Natural Products*; Padwa, A., Pearson, W. H., Eds.; Wiley: Chichester, United Kingdom, 2002; Vol. 59, pp 1–81. (e) Merino, P. Nitrones and Cyclic Analogues. In *Compounds with Two Carbon–Heteroatom Bonds: Heteroatom Analogues of Aldehydes and Ketones*; Pawda, A., Bellus, D., Eds. Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York, 2004; Vol. 27, pp 511–580. (f) Merino, P. *Science of Synthesis, Knowledge Updates* **2011**, 325–404.
- (2) (a) Merino, P. *Compt. Rend. Chim.* **2005**, *8*, 775–788. (c) Lombardo, M.; Trombini, C. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 695–713. (d) Lombardo, M.; Trombini, C. *Synthesis* **2000**, 759–774.
- (3) Merino, P.; Revuelta, J.; Tejero, T.; Cicchi, S.; Goti, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 776–782.
- (4) Delso, I.; Tejero, T.; Goti, A.; Merino, P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4139–4143.
- (5) Merino, P.; Jimenez, P.; Tejero, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4685–4688.
- (6) Merino, P.; Lanaspá, A.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2381–2401.
- (7) Delso, I.; Marca, E.; Mannucci, V.; Tejero, T.; Goti, A.; Merino, P. *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16*, 9910–9919.
- (8) Chiacchio, U.; Rescifina, A.; Saita, M. G.; Iannazzo, D.; Romeo, G.; Mates, J. A.; Tejero, T.; Merino, P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8991–9001.
- (9) Carmona, D.; Lamata, M. P.; Viguri, F.; Rodríguez, R.; Oro, L. A.; Lahoz, F. J.; Balana, A. L.; Tejero, T.; Merino, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13386–13398.
- (10) Merino, P.; Tejero, T. *Synlett* **2011**, 1967–1977 and references cited therein.
- (11) (a) Shindo, M.; Ohtsuki, K.; Shishido, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2821–2831. (b) Shindo, M.; Itoh, K.; Ohtsuki, K.; Tsuchiya, C.; Shishido, K. *Synthesis* **2003**, 1441–1445. (c) Shindo, M.; Ohtsuki, K.; Shishido, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3119–3121.
- (12) Domingo, L. R.; Arno, M.; Merino, P.; Tejero, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3464–3472.
- (13) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09. Revision D1*; Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2009.
- (14) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157–167.
- (15) (a) Dunning, T. H., Jr. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 1007–1023. (b) Kendall, R. A.; Dunning, T. H., Jr.; Harris, R. J. *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 6796–6806. (c) Woon, D. E.; Dunning, T. H., Jr. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1358–1371.
- (16) Roca-López, D.; Tejero, T.; Merino, P. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8358–8365.
- (17) (a) Fukui, K. *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 4161–4163. (b) Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 363–368.
- (18) (a) González, C.; Schlegel, H. B. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523–5527. (b) González, C.; Schlegel, H. B. *J. Chem. Phys.* **1991**, *95*, 5853–5860.

- (19) (a) Barone, V.; Cossi, M.; Tomasi, J. J. *Comput. Chem.* **1998**, *19*, 404–417. (b) Cancès, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J. J. *Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3032–3041. (c) Cossi, M.; Barone, V.; Cammi, R.; Tomasi, J. *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *255*, 327–335. (d) Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Barone, V. *J. Chem. Phys.* **2002**, *117*, 43–54. (e) Tomasi, J.; Persico, M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027–2094.
- (20) (a) Domingo, L. R.; Gil, S.; Mestres, R.; Picher, M. T. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7207–7214. (b) Domingo, L. R.; Gil, S.; Mestres, R.; Picher, M. T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11105–11112.
- (21) (a) Johnson, E. R.; Keinan, S.; Mori-Sanchez, P.; Contreras-Garcia, J.; Cohen, A. J.; Yang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6498–6506. (b) Lane, J. R.; Contreras-Garcia, J.; Piquemal, J.-P.; Miller, B. J.; Kjaergaard, H. G. *J. Chem. Theory. Comput.* **2013**, *9*, 3263–3266. (c) Contreras-Garcia, J.; Johnson, E. R.; Keinan, S.; Chaudret, R.; Piquemal, J.-P.; Beratan, D. N.; Yang, W. *J. Chem. Theory. Comput.* **2011**, *7*, 625–632.
- (22) Humphrey, W.; Dalke, A.; Schulten, K. *J. Mol. Graph.* **1996**, *14*, 33–38.
- (23) (a) Savin, A.; Becke, A. D.; Flad, J.; Nesper, R.; Preuss, H.; Vonschering, H. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1991**, *30*, 409–412. (b) Savin, A.; Nesper, R.; Wengert, S.; Fassler, T. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 1808–1832.
- (24) Noury, S.; Krokidis, X.; Fuster, F.; Silvi, B. *Comput. Chem.* **1999**, *23*, 597–604.
- (25) (a) Savin, A.; Silvi, B.; Colonna, F. *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 1088–1096. (b) Silvi, B. *J. Mol. Struct.* **2002**, *614*, 3–10. (c) Silvi, B.; Savin, A. *Nature* **1994**, *371*, 683.
- (26) (a) Angyan, J. G.; Loos, M.; Mayer, I. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 5244–5248. (b) Fradera, X.; Bader, M. A.; Austen, R. F. W. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 304–314. (c) Ponec, R.; Strnad, M. *Int. J. Quantum Chem.* **1994**, *40*, 43–53. (d) Silvi, B. *J. Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6*, 256–260.
- (27) (a) Bentabed-Ababsa, G.; Derdour, A.; Roisnel, T.; Saez, J. A.; Perez, P.; Chamorro, E.; Domingo, L. R.; Mongin, F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2120–2133. (b) Berski, S.; Andres, J.; Silvi, B.; Domingo, L. R. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 13939–13947. (c) Domingo, L. R.; Chamorro, E.; Perez, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4615–4624. (d) Domingo, L. R.; Chamorro, E.; Perez, P. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5495–5504. (e) Domingo, L. R.; Picher, M. T.; Arroyo, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2570–2580. (f) Domingo, L. R.; Picher, M. T.; Arroyo, P.; Saez, J. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9319–9330. (g) Polo, V.; Andres, J.; Berski, S.; Domingo, L. R.; Silvi, B. *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 7128–7136. (h) Polo, V.; Domingo, L. R.; Andres, J. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 10438–10444. (i) Polo, V.; Domingo, L. R.; Andres, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 754–762.
- (28) (a) Sims, J.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5798. (b) Krenske, E. H.; Agopcam, S.; Aviyente, V.; Houk, K. N.; Johnson, B. A.; Holmes, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12010–12015.
- (29) Neumann, F.; Lambert, C.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3357–3370.
- (30) Domingo, L. R.; Saez, J. A.; Zaragoza, R. J.; Arno, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8791–8799.
- (31) Kraka, E.; Cremer, D. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 591–601.
- (32) Armstrong, A.; Boto, R. A.; Dingwall, P.; Contreras-Garcia, J.; Harvey, M. J.; Mason, N. J.; Rzepa, H. S. *Chem. Sci.* **2014**, *4*, 2057–2071.
- (33) Hayes, C. J.; Simpkins, N. S. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 8458–8462.
- (34) Contreras-Garcia, J.; Recio, J. M. *Theor. Chim. Acta* **2011**, *128*, 411–4118.
- (35) (a) Domingo, L. R.; Chamorro, E.; Perez, P. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5495–5504. (b) Domingo, L. R.; Perez, P.; Jose Aurell, M.; Saez, J. A. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 2343–2351. (c) Domingo, L. R.; Perez, P.; Saez, J. A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3841–3851. (d) Domingo, L. R.; Perez, P.; Saez, J. A. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 107–114. (e) Domingo, L. R.; Perez, P.; Saez, J. A. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 7520–7528. (f) Domingo, L. R.; Saez, J. A.; Arno, M. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 7127–7134.
- (36) (a) Alonso, M.; Woller, T.; Martin-Martinez, F. J.; Contreras-Garcia, J.; Geerlings, P.; De Proft, F. *Chem.—Eur. J.* **2014**, *20*, 4931–4941. (b) Contreras-Garcia, J.; Yang, W.; Johnson, E. R. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 12983–12990.
- (37) (a) Chaudret, R.; Courcy, B. d.; Contreras-Garcia, J.; Gloaguen, E.; Zehnacker-Rentien, A.; Mons, M.; Piquemal, J.-P. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 9876–9891. (b) Zong, L.; Ban, X.; Kee, C. W.; Tan, C.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 11849–11853. (c) Nava, P.; Carissan, Y.; Drujon, J.; Grau, F.; Godeau, J.; Antonietti, S.; Dunach, E.; Humbel, S. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 500–507. (d) Kemppainen, E. K.; Sahoo, G.; Piisola, A.; Hamza, A.; Kotai, B.; Papai, I.; Pihko, P. M. *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20*, 5983–5993. (e) Arbour, J. L.; Rzepa, H. S.; Contreras-Garcia, J.; Adrio, L. A.; Barreiro, E. M.; Hii, K. K. *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18*, 11317–11324. (f) Nieto Faza, O.; Fernandez, I.; Silva Lopez, C. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4277–4279. (g) Xue, X.-S.; Li, X.; Yu, A.; Yang, C.; Song, C.; Cheng, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7462–7473.
- (38) Hennum, M.; Fliegl, H.; Gundersen, L.-L.; Eisenstein, O. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2514–2521.
- (39) For a concise and clear definition of basins and their chemical interpretation see: Domingo, L. R. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 32415–32428.

4.4.- Reacción de nitronas con enolatos de litio

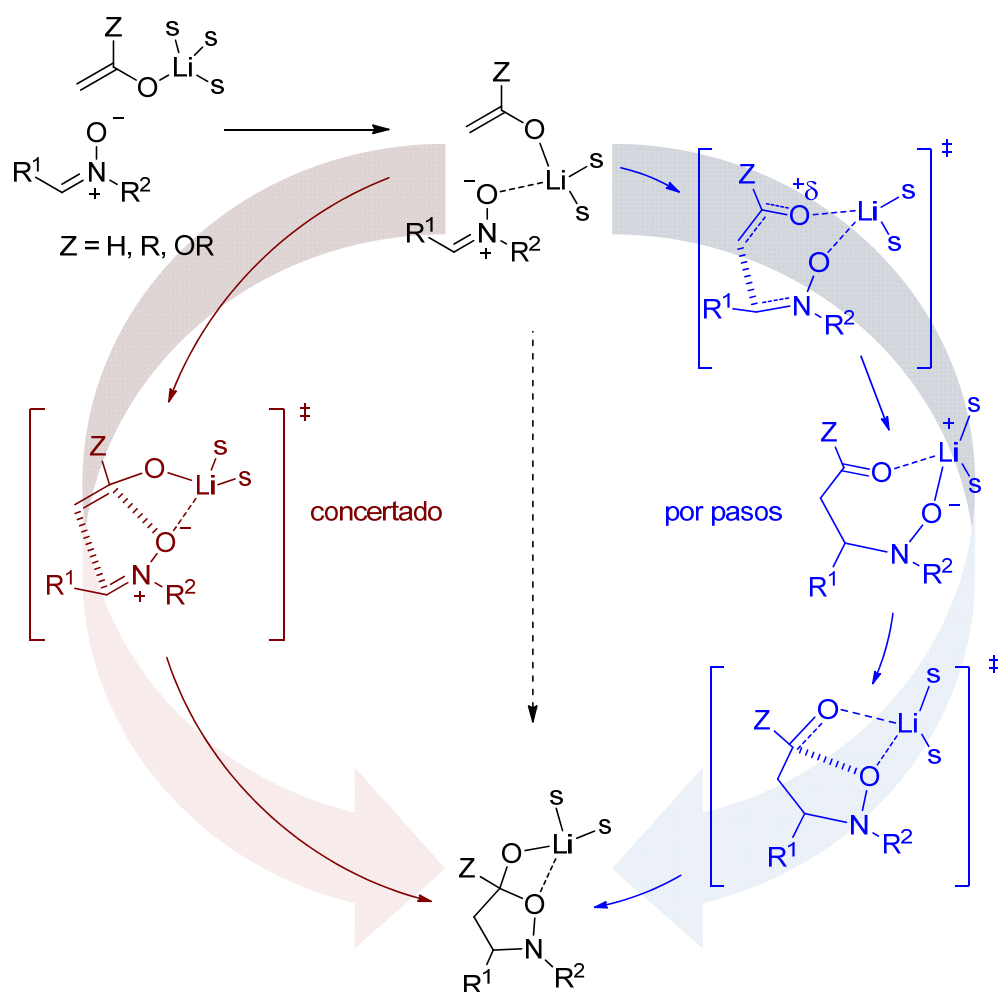
La adición de enolatos metálicos a nitronas, reacción de tipo Mannich, ya había sido estudiada anteriormente en nuestro grupo de investigación.⁸⁷ En la bibliografía se pueden encontrar numerosos ejemplos de esta reacción con enolatos derivados de ésteres y varios metales (y también no metales): litio,⁸⁸ sodio,⁸⁸ titanio,⁸⁹ boro,^{89a,89b} y silicio⁹⁰ (en este último caso, siempre en presencia de un ácido de Lewis). Mucho menos frecuentes son los ejemplos de reacciones con enolatos metálicos derivados de cetonas⁹¹ y, hasta donde sabemos, no existe en la bibliografía ningún ejemplo de enolatos derivados de aldehídos.

La reacción de nitronas con enolatos de litio derivados de ésteres que proporciona isoxazolidin-5-onas tiene lugar en dos pasos y transcurre a través de un intermedio abierto muy estable. De hecho, en algunos casos este intermedio puede aislarse en su forma protonada como el correspondiente β -(hidroxiamino)éster (esquema 13).⁹²



Esquema 13: Reacción de nitronas con enolatos de litio derivados de ésteres para dar isoxazolidin-5-onas y/o β -hidroxiamino ésteres.

Por el contrario, no se conocía qué podría ocurrir en el caso de enolatos derivados de cetonas o de aldehídos, cuya distribución electrónica es bastante diferente de la de los derivados de ésteres.⁹³ De hecho, el efecto dador del sustituyente ($Z = R$ ó H) sería apreciablemente menor que en el caso de los enolatos derivados de ésteres ($Z = OR$). En estos casos, un mecanismo concertado debe considerarse como una alternativa (esquema 14).



Esquema 14: Mecanismos concertado y por pasos en la adición de enolatos de litio a nitronas.

A la vista de los resultados presentados en el apartado anterior, decidimos reinvestigar la reacción de adición de enolatos a nitronas; ya que, en este caso, la presencia de un sustituyente en el átomo de carbono que forma el segundo enlace ofrecía la posibilidad de introducir modificaciones estéricas y/o electrónicas que dieran lugar a un cambio en el mecanismo de la reacción, y a la posibilidad de un *intermedio escondido*.

Como se ha comentado en el apartado precedente, es posible revelar un *intermedio escondido* en una reacción, modificando la distribución electrónica del sistema.⁸⁴ En el caso anterior fue posible, mediante la introducción de una nueva molécula de disolvente, crear un impedimento estérico que evitara el colapso directo al producto final. En la figura 12 se representa el IRC de una reacción con un intermedio escondido (trazo azul) y las dos formas de revelar su existencia: la estabilización del intermedio (trazo verde) o la desestabilización del posible estado de transición (trazo rojo).

Dado que no existían análisis en la bibliografía al respecto, se decidió llevar a cabo un estudio completo DFT sobre los posibles mecanismos de la reacción de adición de enolatos derivados de cetonas, aldehídos y ésteres a nitronas. Se eligieron como modelo los compuestos correspondientes con grupos metilo como sustituyentes, en concreto:

N-óxido de *N*-etilidenmetanamina (*C,N*-dimetilnitrona, $R^1 = R^2 = \text{Me}$) como nitrona y los enolatos derivados de acetaldehído ($Z = \text{H}$), acetona ($Z = \text{Me}$) y acetato de metilo ($Z = \text{OMe}$). Adicionalmente, y de forma similar a lo realizado en la investigación anterior, los cálculos DFT se complementarían con estudios topológicos ELF y NCI para poder describir con mayor detalle el proceso de formación de los enlaces.

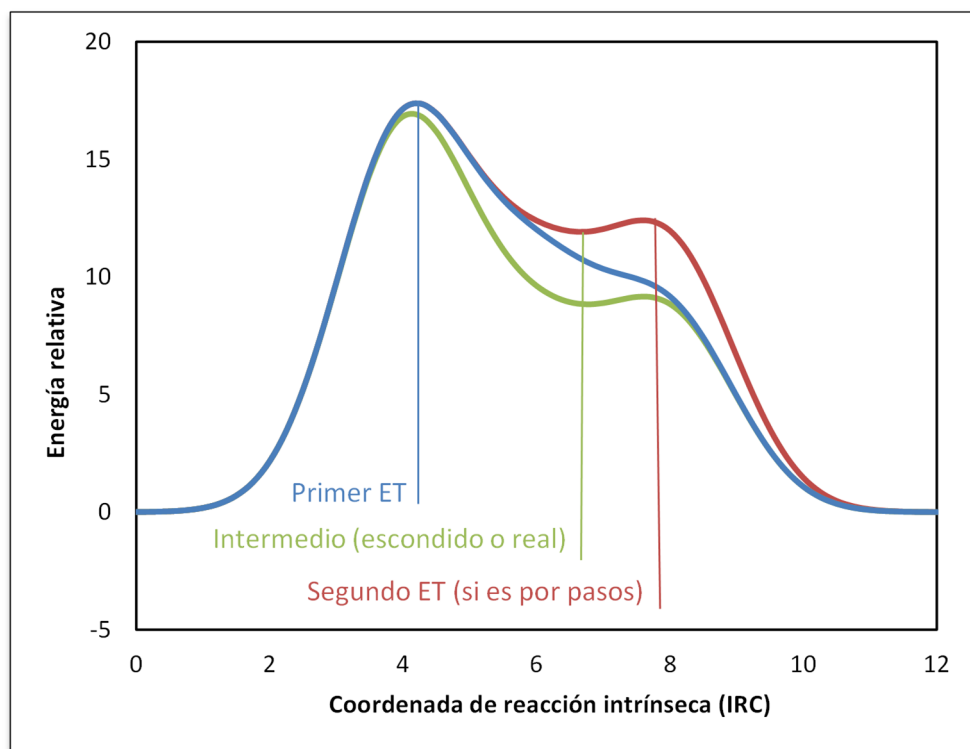
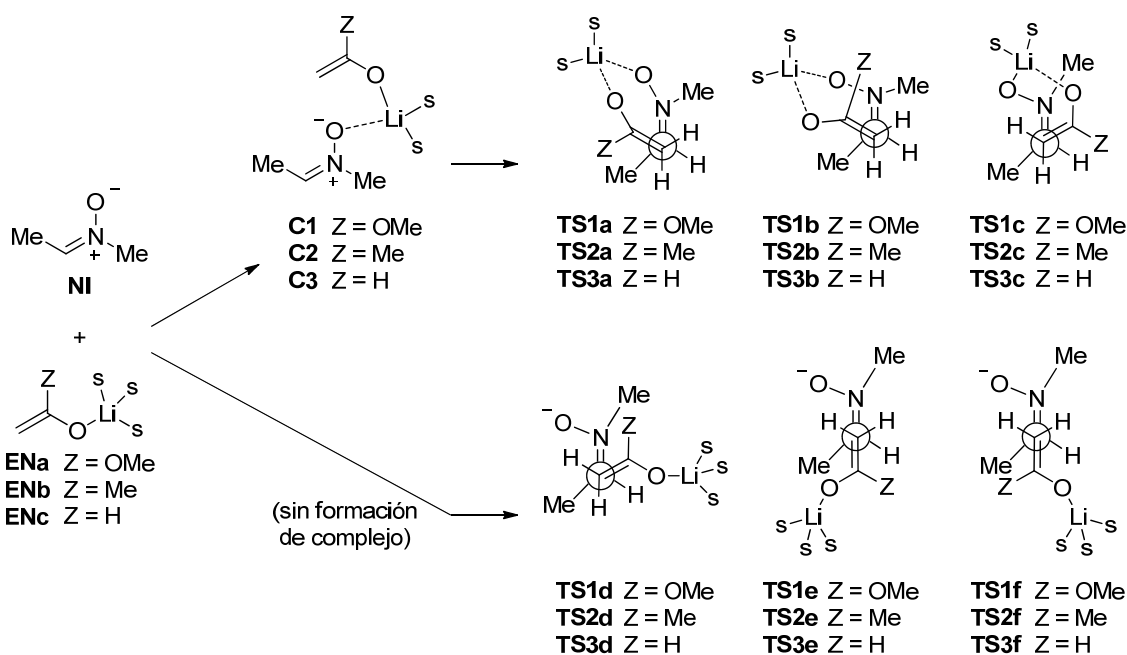


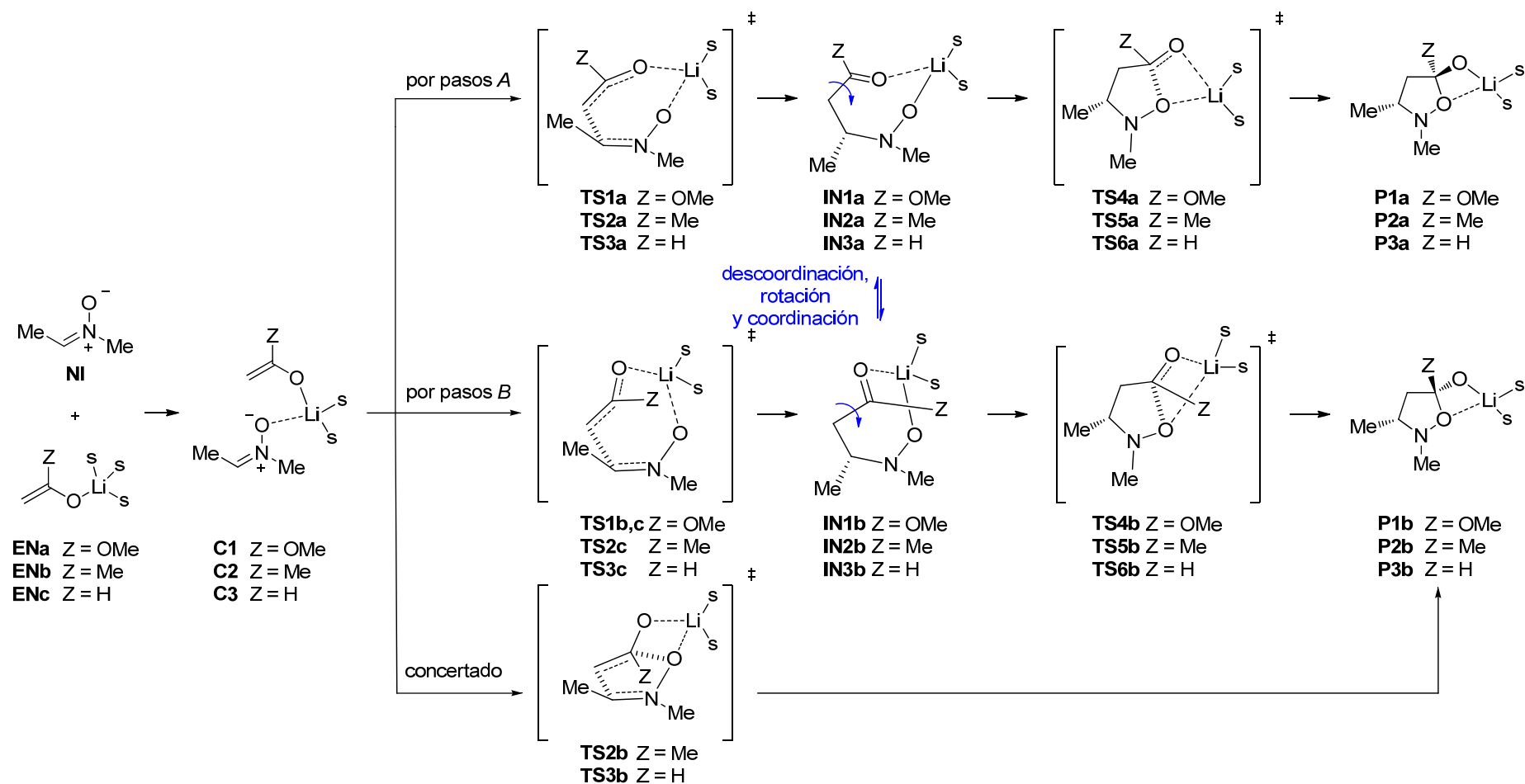
Figura 12: Diferentes formas de revelar un intermedio escondido afectando a la electrónica de una reacción.

Para comenzar el estudio, se modelizó la adición de una molécula de enolato de litio a la nitrona modelo, partiendo directamente del complejo ya formado.^{11k,21a,81} A pesar de que los enolatos de litio forman tetrámeros en medios polares,⁹⁴ se consideró que la formación del complejo enolato-nitrona era suficiente para desagregar cualquier posible complejo.⁹⁵ Respecto de la aproximación de los reactivos, había que tener en cuenta que tanto la nitrona como el enolato son planos, por lo que tienen dos posibles caras sobre las que llevar a cabo la adición. En el estudio se consideraron las dos caras sólo en uno de los reactivos, ya que hacerlo en ambos daría lugar al cálculo de especies enantiómeras, de igual energía. Además, existen tres disposiciones alternadas alrededor del eje que une los dos átomos de carbono que van a formar el primer enlace, lo que da un total de seis aproximaciones diferentes (esquema 15). De ellas, solo en tres se mantienen la coordinación del catión litio la nitrona (aproximaciones a-c), mientras que en las otras tres, dicha coordinación resulta imposible debido a la excesiva distancia. En estos casos se produciría la aproximación directa nitrona-enolato, sin formación de complejo inicial; lo que seguramente penalizaría energéticamente los correspondientes ETs, si bien se decidió no descartarlos de entrada (aproximaciones d-f).



Esquema 15: Aproximaciones estudiadas en la formación del primer enlace.

Si la reacción fuera en dos etapas, los intermedios serían, formalmente, interconvertibles mediante rotación de enlaces sencillos y descoordinación y re-coordinación del Li, ya que se forma solamente un centro estereogénico (el cual ha sido fijado). Sin embargo, la formación del segundo enlace genera un nuevo carbono asimétrico, por lo que tendría dos variantes diastereómeras, en función de la configuración del anillo generado (esquema 16). En el caso del enolato derivado de acetato de metilo, ambas confluirían en el mismo producto final, la isoxazolidin-5-ona observada experimentalmente, mientras que con los enolatos derivados de acetona y acetaldehído, se obtendrían dos isoxazolidinas diastereómeras. Las posibilidades serían las mismas si la reacción fuera concertada, pero en este caso la configuración del ciclo vendría dada por la geometría del ET.



Esquema 16: Resumen de los puntos estacionarios más representativos encontrados en la reacción de nitronas con enolatos de litio.

En primer lugar, se decidió calcular el mecanismo de la adición del α -metoxienolato a la nitrona modelo que, según se había descrito en trabajos anteriores, era por pasos.^{20a} Los resultados mostraron que, de acuerdo con lo esperado, las aproximaciones en las que el átomo de litio no se coordina primero a la nitrona resultan energéticamente más costosas (más de 10 kcal/mol por encima) que las que forman primero el complejo (figura 13). Los tres ETs restantes dan lugar a dos intermedios conformacionalmente diferentes, y estos a su vez se transforman estereoselectivamente en el correspondiente ortoéster cíclico final. Curiosamente, el ET más bajo en energía conduce al ciclo menos estable, lo que implicaría la posibilidad de obtener productos diferentes según las condiciones de reacción (condiciones de control cinético o termodinámico). Sin embargo, en el tratamiento de la reacción, se produce la eliminación del grupo metoxi y ambos productos confluyen a la misma isoxazolidin-5-ona. La causa de que la reacción sea por pasos es la gran estabilidad de los intermedios de reacción, lo que también justifica que en ocasiones se haya encontrado experimentalmente la hidroxilamina sin ciclar como producto de la reacción.⁹²

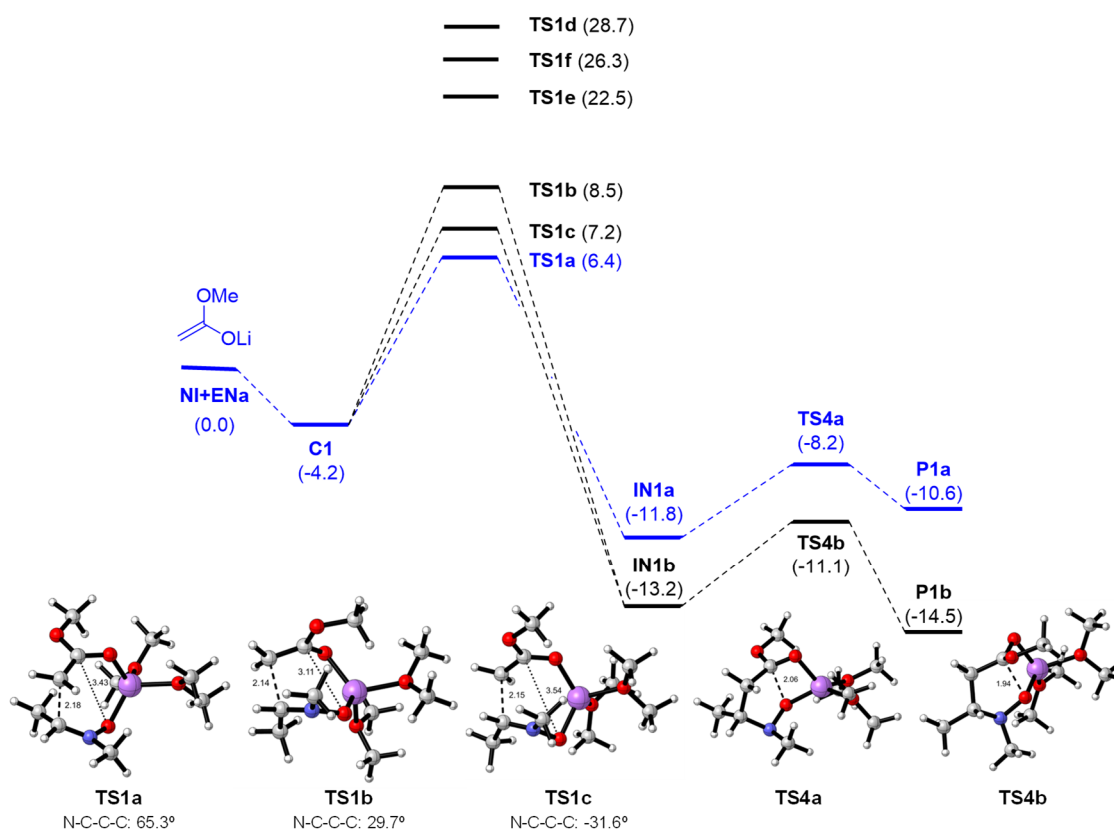


Figura 13: Diagrama energético y especies implicadas en la reacción de α -metoxienolato (derivado de acetato de metilo). La ruta de menor energía se muestra en color azul.

A continuación, se repitieron los cálculos para la adición a la nitrona modelo del α -metilenolato (derivado de acetona). Los resultados encontrados, resumidos en la figura 14, fueron muy similares a los obtenidos en el primer caso, con una excepción: el análisis IRC mostró que uno de los ET (TS2b) en el que la distancia entre los átomos que iban a formar el segundo enlace ($C_{enol}-O_{nit}$) era más corta no daba lugar a un

intermedio, sino que iba directamente al producto final; Además, en la inspección detallada del IRC, se apreció claramente la presencia de un *intermedio escondido*. Aunque los ETs calculados son geoméricamente muy parecidos a los obtenidos partiendo del α -metoxienolato, la ausencia del efecto dador del grupo metoxi hace que en uno de los casos, no pueda encontrarse un intermedio en la trayectoria de reacción y se produzca el colapso al producto final. Este efecto se nota particularmente en la estabilidad de los intermedios localizados que aparecen más de 5 kcal/mol por encima de los α -metoxi análogos.

A pesar de todo, la nueva ruta concertada encontrada era energéticamente menos favorable que las análogas por pasos, por lo que no se produciría un cambio en el mecanismo de la reacción.

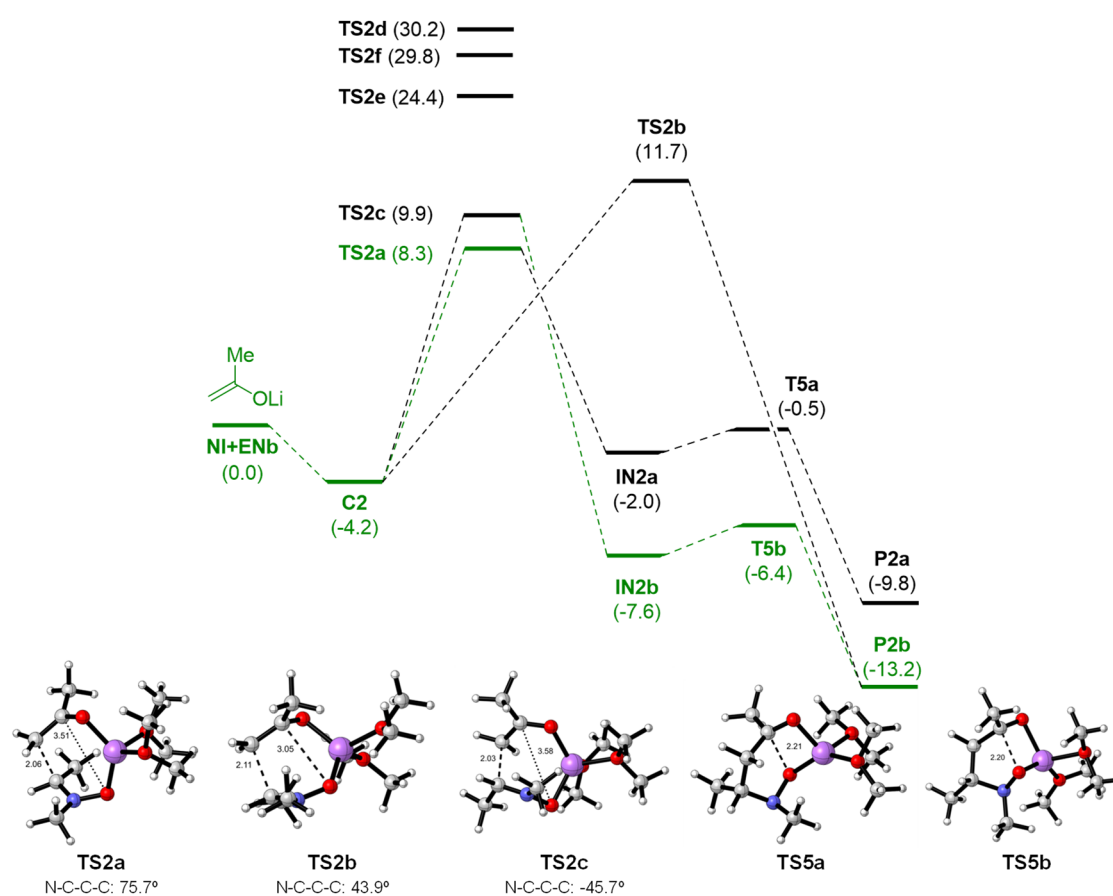


Figura 14: Diagrama energético y especies implicadas en la reacción de α metilenolato (derivado de acetona). La ruta de menor energía se muestra en color verde.

Finalmente, se llevaron a cabo los cálculos computacionales para la adición a la nitronas modelo del enolato no sustituido (derivado de acetaldehído). Los resultados obtenidos, mostrados en la figura 15, presentaron el mismo patrón que en el estudio realizado utilizando α -metilenolato: el ET (TS3b) que presentaba la distancia $C_{enol}-O_{nit}$ más corta daba lugar a un mecanismo concertado. La diferencia importante estribaba en que ahora ese camino era el de menor energía, con lo que en este caso sí se produciría

un cambio de mecanismo en la reacción. La razón de ello es, sin duda, el menor contacto estérico con el grupo *N*-Me que ofrece *Z* = H respecto a *Z* = Me.

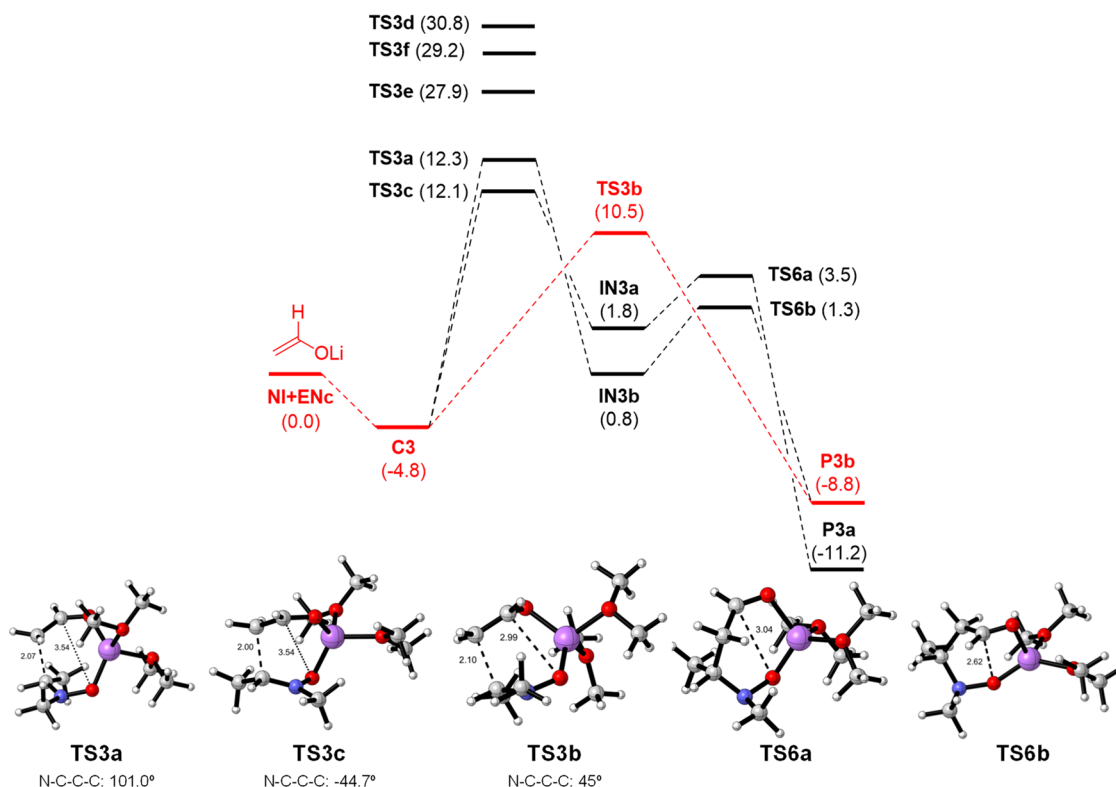


Figura 15: Diagrama energético y especies implicadas en la reacción del enolato derivado de acetaldehído. La ruta de menor energía se muestra en color rojo.

En la figura 16 se muestra una comparativa entre las rutas más favorables para cada uno de los tres tipos de enolatos estudiados (derivados de ésteres, de cetonas y de aldehídos). Como se puede apreciar en la figura, la reacción más favorecida corresponde a la reacción con enolatos derivados de éster, cuyos intermedios son más estables, apoyando así el mecanismo en dos pasos. Análogamente, los enolatos menos ricos en densidad electrónica, derivados de aldehídos son los menos reactivos y quizá por ello no se encuentren ejemplos experimentales en la bibliografía frente a los más numerosos ejemplos de reacciones con enolatos derivados de ésteres.

En cuanto a los análisis topológicos, el cálculo de ELF ayudó a determinar el momento en que ocurría exactamente la formación de los enlaces. Esto no resultó muy relevante para las reacciones por pasos, pero sirvió para determinar inequívocamente que ambos enlaces se formaban consecutivamente, y no a la vez, en el caso de mecanismos concertados. El resto de movimientos electrónicos, en cualquiera de los tres supuestos (*Z* = OMe, Me ó H), resultaron muy similares a los descritos en el apartado anterior para inolatos de litio: se observó cómo los dobles enlaces se convirtieron en sencillos, la aparición del par no compartido en el átomo de nitrógeno de la nitrona, y como cambiaba la coordinación del catión litio a lo largo de la coordenada de reacción.

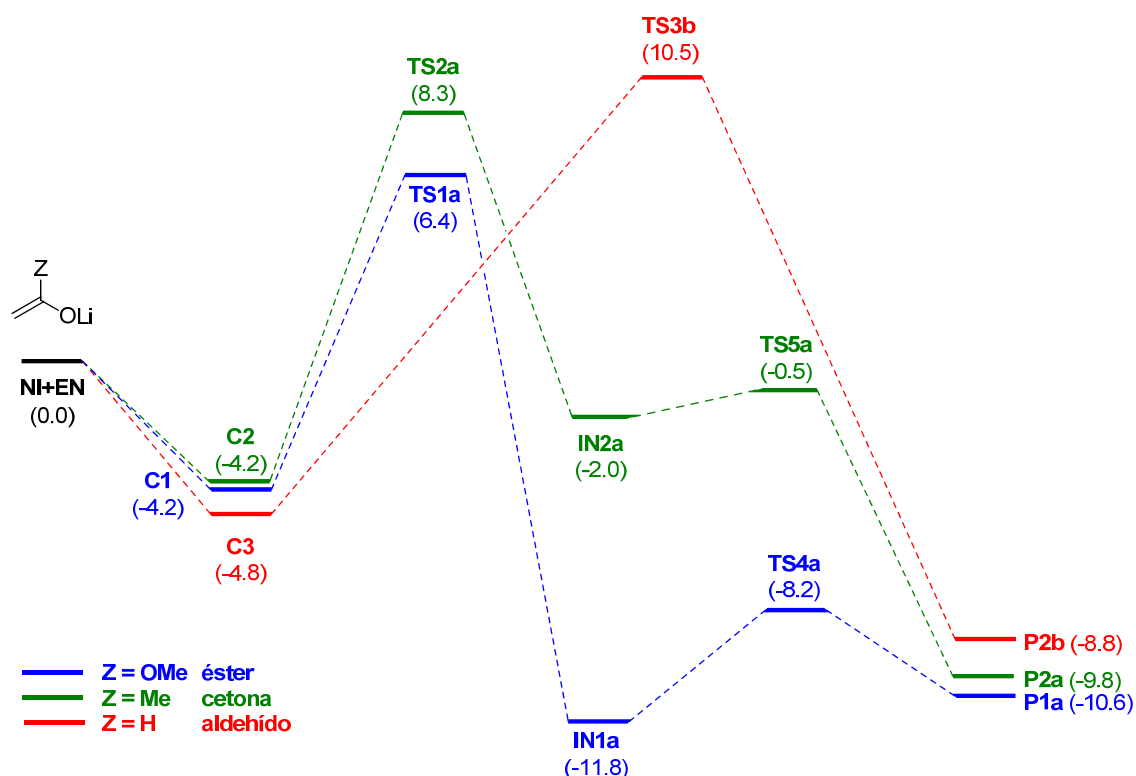


Figura 16: Comparativa de diagramas de reacción para la reacción de nitronas con enolatos derivados de ésteres, cetonas y aldehídos (se muestra la vía más favorable para cada caso).

Por su parte, NCI resultó particularmente interesante para evidenciar las diferencias presentes entre el intermedio real (caso del α -metoxienolato) y su equivalente con el enolato no sustituido en α , el *intermedio escondido* (figura 17). La cantidad de isosuperficies que mostraban interacciones atractivas era mayor en este segundo caso, lo que justificaría el colapso de la reacción. A pesar de ello, hay que remarcar que sería muy arriesgado aventurar si un mecanismo va a ser concertado o por pasos simplemente viendo las figuras. Para que ello fuera posible, NCI debería ser cuantitativo, y habría de calibrarse adecuadamente para que fuera comparable entre sistemas diferentes.

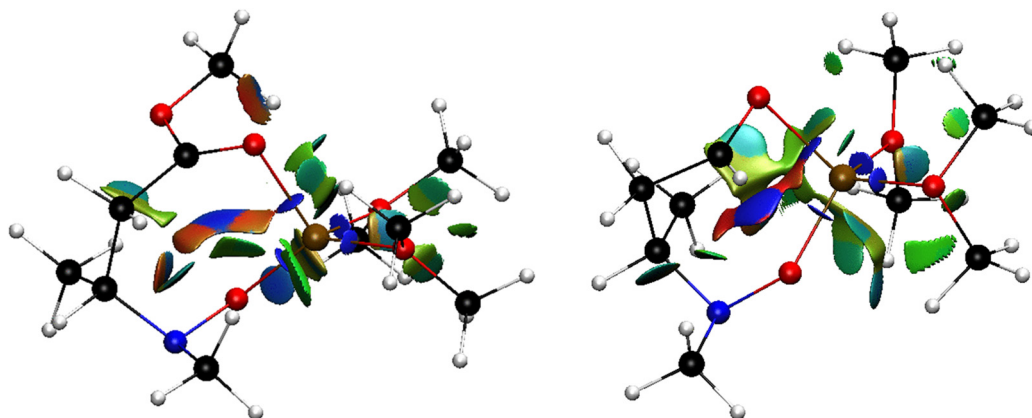


Figura 17: Comparación entre el intermedio encontrado para el α -metoxienolato (izquierda) y el *intermedio escondido* (punto 82 del IRC) correspondiente al mecanismo preferido para el enolato sin sustituir (derecha).

En resumen, si se observa la geometría de los ETs más estables encontrados para cada tipo de enolato (figura 18), se encuentra que los enolatos sustituidos ($Z = \text{OMe}$ ó $Z = \text{Me}$) evitan la interacción estérica desfavorable con el grupo $N\text{-Me}$ de la nitrona dando lugar a mecanismos por pasos, mientras que en el enolato no sustituido ($Z = \text{H}$) el impedimento estérico es menor, hay una menor distancia $\text{Cl}_{\text{enol-O}_{\text{nit}}}$ y el mecanismo concertado es el más favorable.

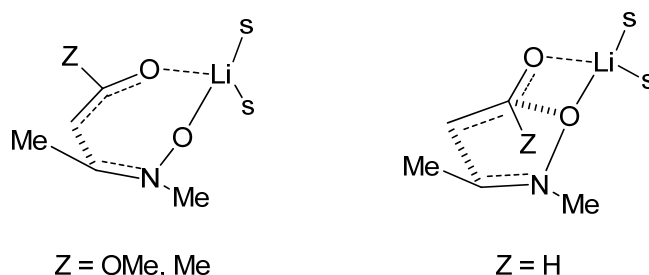


Figura 18: ETs más estables para la adición de enolatos derivados de éster, cetona (a la izquierda) y aldehído (a la derecha) a nitronas.

Como conclusiones de esta investigación es posible decir que, **para el enolato derivado de acetato de metilo**, es preferible una conformación en la que el grupo metoxi quede lo más alejado posible del grupo $N\text{-Me}$ de la nitrona. La larga distancia que queda entre los átomos que formarán el segundo enlace, unido a la estabilización proporcionada por el grupo metoxi, hace que **todos los caminos encontrados sean por pasos**. En cambio, **para el enolato derivado de acetaldehído** resulta más ventajosa la conformación contraria, la cual maximiza las interacciones electrostáticas entre ambas moléculas sin por ello provocar repulsión entre los grupos laterales (el átomo de H es demasiado pequeño para ello). La corta distancia $\text{Cl}_{\text{enol-O}_{\text{nit}}}$ es la responsable ahora de que **la reacción sea concertada pero altamente asíncrona**. Finalmente, **el caso del enolato derivado de acetona podría considerarse intermedio**, donde la estabilización electrónica no es tanta como con el grupo metoxi, y el mecanismo concertado aparece; pero a la vez el impedimento estérico es mayor que con hidrógeno, por lo que éste resulta no ser el preferido.

A continuación, se presenta una copia del trabajo publicado.

Mechanism Switch in Mannich-Type Reactions: ELF and NCI Topological Analyses of the Reaction between Nitrones and Lithium Enolates

David Roca-López,^[a] Victor Polo,^[b] Tomás Tejero,^[a] and Pedro Merino*^[a]

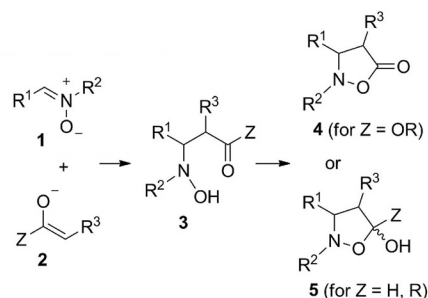
Keywords: Reaction mechanisms / Mannich reaction / Nitrones / Enolates

The mechanism of the addition of lithium enolates derived from esters, ketones and aldehydes to nitrones (Mannich-type reaction) has been studied using DFT methods. While the reactions with α -methoxy and α -methyl enolates takes place through a stepwise mechanism, consisting of an initial nucleophilic attack of the enolate to the nitrone carbon followed by a second nucleophilic attack of the nitrone oxygen to the formed carbonyl group, the reaction with α -unsaturated enolates takes place through a one-step mechanism.

The IRC analysis shows the presence of a hidden intermediate in agreement with one kinetic step two stages process. The topological analysis of the electronic localization function (ELF) confirms that only when the first C–C bond is formed, does the C–O bond formation begin. The NCI analyses, are also in agreement with the formation of intermediates for α -methoxy and α -methyl enolates and a highly asynchronous one-step process in the case of α -unsaturated enolates.

Introduction

Mannich-type reactions are probably the most popular approach for the synthesis of β -amino carbonyl compounds.^[1] The direct addition of enolates to a variety of functionalities including imines^[2] as well as other C=N groups such as nitrones, hydrazones and iminium salts^[3] is especially useful to create different types of β -nitrogenated carbonyl derivatives in a single synthetic operation. In particular, the use of nitrones as substrates has received considerable attention because they lead to β -aminocarbonyl functionalities in which the nitrogen group is at an intermediate oxidation state (Scheme 1). The final product can be a β -hydroxyamino carbonyl derivative or the corresponding isoxazolidin-2-one obtained after an intramolecular cyclization. In addition, the Mannich-type reaction of nitrones has provided access to enantiomerically pure compounds of biological and pharmacological interest including amino sugars,^[4] imino sugars,^[5] nucleoside analogues,^[6] sphingosines^[7] and amino acids.^[8]



Scheme 1. Mannich-type reactions of nitrones.

Several nucleophiles can be used in the reaction,^[9] the most commonly employed being enolates derived from esters in the form of lithium,^[6a] sodium,^[6a] boron^[8b,10] and titanium salts.^[8b,10,11] Silyl enolates derived from esters (silyl ketene acetals) have also extensively used in the presence of Lewis acids.^[4b,6b,6c,8c,8e,12] Recently, enol silanes formed in situ, derived from ketones, amides and thioesters have been reported to add to nitrones in the presence of trialkylsilyl trifluoromethane-sulfonates.^[13] On the contrary, there are only two examples regarding the reaction between nitrones and metal enolates derived from ketones^[14] and a self-catalyzed Mannich-type reaction between nitrones and 1,3-dicarbonyl compounds (without any base) has been recently reported.^[15] To the best of our knowledge, no previous reports on the reaction with metal enolates derived from aldehydes are documented.

From a mechanistic point of view, the addition of silyl ketene acetals to nitrones presented some controversy since

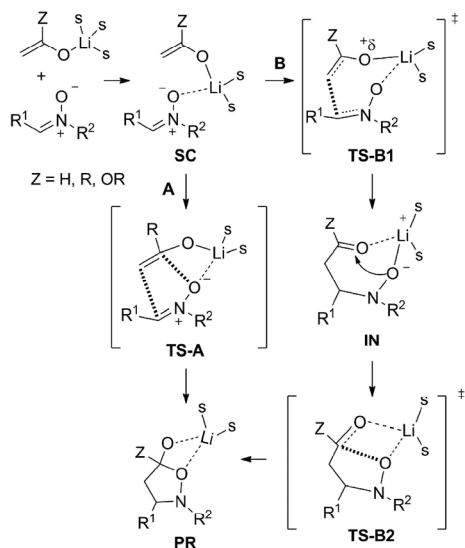
[a] Laboratorio de Síntesis Asimétrica, Departamento de Síntesis y Estructura de Biomoléculas, Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (ISQCH), Universidad de Zaragoza, CSIC, Campus San Francisco, 50009 Zaragoza, Aragón, Spain
E-mail: pmerino@unizar.es,
http://www.pmerino.com

[b] Departamento de Química Física and Instituto de Biocomputación y Física de Sistemas Complejos (BIFI), Universidad de Zaragoza, Campus San Francisco, 50009 Zaragoza, Aragón, Spain

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201500447>.

the reaction was initially postulated to take place through a stepwise mechanism^[8c,16] whereas a concerted mechanism involving a pentacoordinate silicon was also invoked on the basis of semiempirical calculations.^[8e] On the other hand, a different semiempirical study pointed out that the mechanism of the reaction could change from concerted to stepwise depending on the Lewis acid used as activating agent.^[17] Further DFT calculations with very simple models in gas phase and without considering Lewis acids (which are required for the advance of the reaction) presented the reaction like a typical concerted inverse-demand 1,3-dipolar cycloaddition.^[18] Finally, consideration of a more realistic scenario taking into account both the presence of Lewis acids and solvent effects confirmed that both concerted and stepwise mechanisms are competitive.^[19]

Experimental and theoretical investigations have demonstrated that the reactions of organometallic reagents, such as organolithium^[19,20] and Grignard^[21] derivatives, with nitrones take place through the initial formation of a complex **SC** (Scheme 2). When the nucleophile is a lithium enolate (usually derived from an ester) the final product of the reaction is an isoxazolidine. This heterocycle could be formed from the initial complex **SC** through either a concerted mechanism (Scheme 2, A) or a typical nucleophilic addition stepwise mechanism (Scheme 2, B). During past investigations we confirmed the stepwise mechanism for α -methoxy enolates derived from esters ($Z = \text{OR}$).^[19,20c] In that case, the stepwise mechanism is favored because of the stabilization of the developing positive charge in **TS-B1** by the $Z = \text{OR}$ group. However, it remains unstudied the case of lithium enolates derived from aldehydes and ketones (Scheme 2, $Z = \text{H, R}$) in which such stabilization is not present and the concerted mechanism could be an option.



Scheme 2. One-step (A) and stepwise (B) mechanisms for the addition of lithium enolates to nitrones.

Despite the apparent similarity between lithium enolates derived from aldehydes, ketones and esters all these species

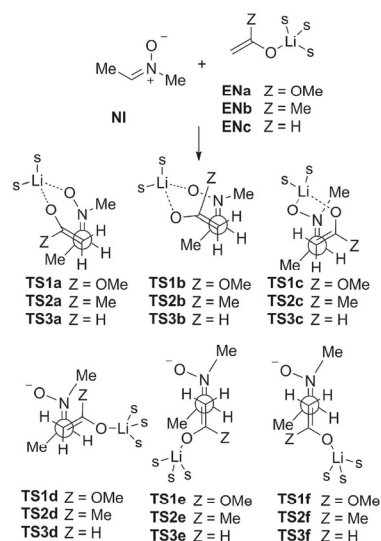
are rather different if we consider their electronic properties,^[22] which are crucial for the stability of postulated intermediates. In order to shed some light on the preferred pathways (concerted or stepwise) it is necessary a full theoretical study considering in detail all the possible paths. Herein, we report a DFT study on the reaction of lithium enolates derived from esters, ketones aldehydes. The study includes a detailed analysis of all points of the intrinsic reaction coordinates (IRCs) by using NCI and ELF topological analyses that will allow discerning the concertedness of each process.

Results and Discussion

Mechanistic Study

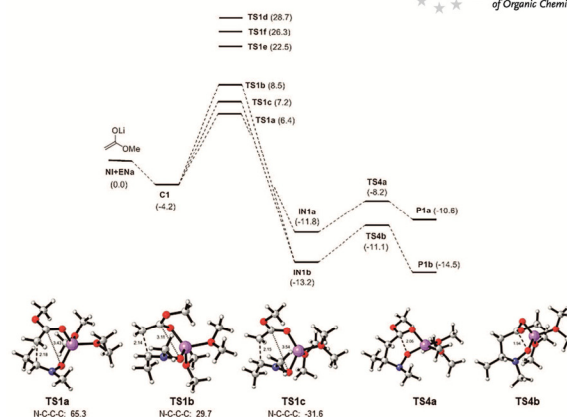
Even though a lithium enolate can be expressed as ROLi , its composition in a real solution is far more complex. In polar solvents like THF (and in the absence of chelating agents) lithium enolates are cubic tetramers,^[23] although in some cases dimers can be formed and, in the presence of additives, monomers can also be present.^[24] A computational study carried out with the lithium enolate derived from acetaldehyde demonstrated that monomeric species is important in the equilibrium due to its high solvation energies,^[25] although more recent calculations showed that tetramer is the major species in THF, monomeric species being preferred in the presence of chelating agents.^[26] Additional computational studies reported that modeling by coordination to dimethyl ether and dielectric solvation reduces considerably the exothermicity of the aggregation.^[27] An experimental study with the lithium enolate of α -phenylcyclohexanone demonstrated that an equilibrium exists between the monomer and the dimer, the former being more reactive in alkylation reactions.^[28] Thus, it is reasonable to assume that, with independence of the structural type of the lithium enolate in solution, the nitrone can break the aggregates (in a similar way to the reactions with Grignard reagents^[29]) and form an initial complex **SC** as considered for other reactions.^[27]

We consider six different approaches, leading to the corresponding transition structures, between nitrone **NI** and monomeric enolates **ENa**, **ENb** and **ENc**, corresponding to three staggered orientations and two different faces of the enolate (Scheme 3). From these six approaches only three of them, leading to **a**, **b**, and **c** series allow the preferred coordination of both reagents to the lithium atom. Thus, for those leading to **d**, **e**, and **f** series, corresponding to a direct approach without formation of an initial complex, an additional molecule of solvent has been added to complete a fourfold coordination sphere for lithium.^[30] We first revisited the mechanism of the nucleophilic addition of α -methoxy enolate **ENa** to nitrone **NI**. In our previous report^[19] we considered **IN** (Scheme 2), formed from complex **SC** through **TS-B1**, as the final product of the reaction. However, the reaction can continue through two alternative diastereomeric channels to form cyclic *cis* and *trans* products **PR** which evolve to the isoxazolidin-2-one **4** observed experimentally (Scheme 4).^[6a,20c,31]



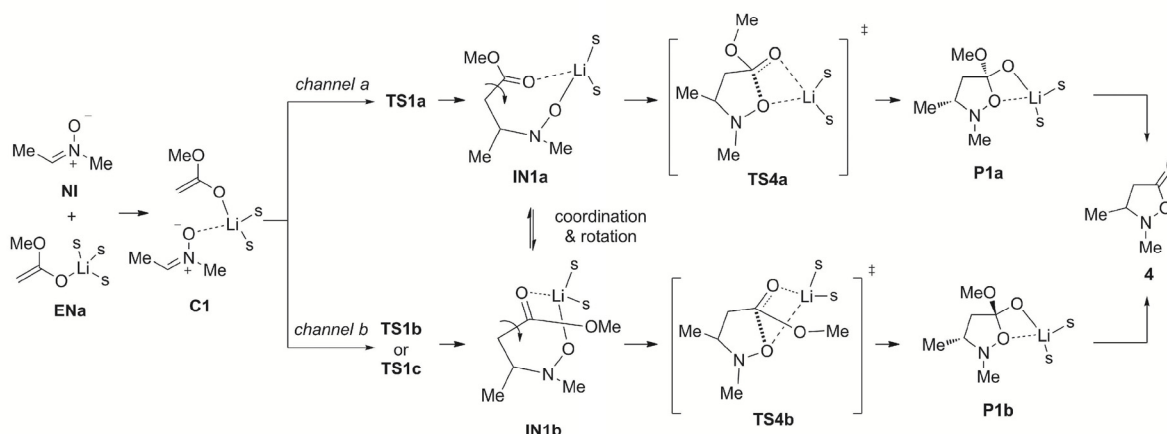
Scheme 3. Approaches between nitron NI and enolates ENa–c.

Formally, the reaction between NI and ENa to form P1a and P1b can be considered a (3+2) cycloaddition. The analysis of the potential energy surface showed the direct approach higher in energy and thus the corresponding transition structures TS1d, TS1e and TS1f were not further considered (Figure 1). On the other hand, formation of a complex C1 resulted in a stabilization of 4.2 kcal/mol. Starting from C1 the three transition states TS1a, TS1b and TS1c, corresponding to the formation of a C–C bond between the most nucleophile center of the enolate ENa (the unsubstituted methylene) and the most electrophilic center of the nitron NI (the azomethine carbon) through the two faces of the enolate, were located. The complete mechanism is given in Scheme 4 while the energy profile and main geometrical features of stationary points corresponding to the formation of P1a and P1b are given in Figure 1.

Figure 1. Energy diagram (M06-2X/cc-pVTZ/PCM=THF) and stationary points for the reaction between nitron NI and α -methoxy enolate ENa. Relative free energy values (ΔG_{298}) are given in kcal/mol.

The IRC analyses confirmed C1 as the starting point for the three transition structures, and IN1b as the final point for both TS1b and TS1c; for TS1a in which the addition of the nitron takes place by the other face of the enolate IN1a was identified as the final point. The most stable transition state corresponds to TS1a with an energy barrier of 6.4 kcal/mol whereas TS1b and TS1c present barriers of 7.2 and 8.5 kcal/mol, respectively. According to a classical Boltzmann distribution analysis, TS1a accounts for 80% of all the transition structures but in terms of the mechanism it is irrelevant because all the approaches are stepwise.

The distances of the forming bond in TS1a, TS1b and TS1c are 2.18, 2.14 and 2.15 Å, respectively, whereas the distances between the nitron oxygen and the enolate carbon linked to the two oxygen atoms are 3.43, 3.11 and 3.54 Å for TS1a, TS1b and TS1c, respectively thus confirming the absence of a close interaction between the two reactive centers. Consequently, the reaction is a typical nucleophilic addition. Indeed, any attempt of locating concerted

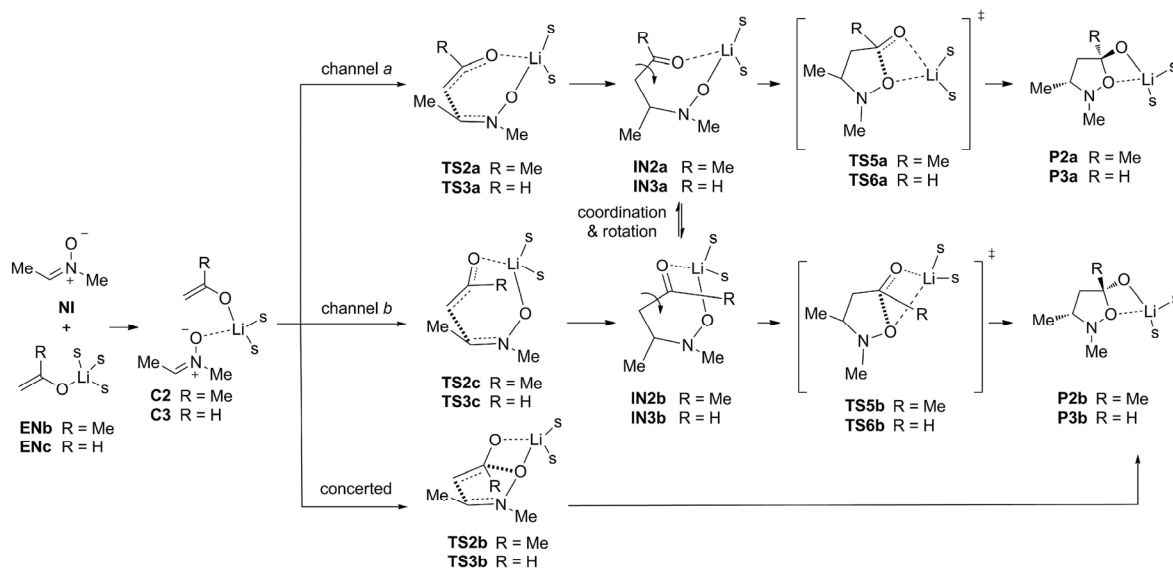
Scheme 4. Reaction between nitron NI and α -methoxy enolate ENa.

transition structures in which the formation of the two bonds could take place in a concerted (although asynchronous) manner, failed. The stability of **IN1a** and **IN1b** was confirmed after the corresponding optimizations which showed them to be 11.8 and 13.2 kcal/mol below the ground state, respectively. Both intermediates could also interconvert through a process of de-coordination of the lithium atom and rotation of the ester moiety. The formation of **IN1a** and **IN1b** is followed by the intramolecular attack of the hydroxyamino group to the ester carbonyl, via the planar four-membered ring transition states **TS4a** and **TS4b**, leading eventually to the lithium coordinated orthoesters **P1a** and **P1b**, respectively. The forming C–O bond lengths in **TS4a** and **TS4b** are 2.06 Å and 1.94 Å, respectively and in both cases the IRC analysis showed **IN1a** and **IN1b** as the starting points. Also, in both **TS4a** and **TS4b** the forming isoxazolidine ring adopts an envelope conformation. The *channel b* is favored over the *channel a* since the nucleophilic attack of the oxygen atom to the ester carbonyl in the latter is found to be sterically better positioned.

The whole processes are exergonic by 10.6 kcal/mol for *channel a* and 14.5 kcal/mol for *channel b*. As a result, whereas *channel a* is kinetically preferred because **TS1a**, at the rate-determining step, is the most stable, *channel b* is more favorable thermodynamically. However, the selectivity cannot be experimentally observed because after quenching the reaction the corresponding orthoesters eliminate the methoxy group to give isoxazolidine-2-one **4**. We have not studied computationally the final step leading to **4** because it has no relevance in the mechanism of the addition reaction. Thus, in the case of α -methoxy enolates the stability of intermediates **IN1a** and **IN1b** is ultimately responsible for the process to be stepwise. Indeed, in some similar cases it has been observed experimentally^[32] the obtention of free hydroxylamine directly derived from those complexes.

In the case of ketone enolate **ENb**, calculations also establish that the direct approach, in which only **ENb** is coordinated to lithium, are prohibitively high in energy, with energy barriers of 30.2, 24.4 and 29.8 kcal/mol for **TS2d**, **TS2e** and **TS2f**, respectively. On the other hand, starting from complex **C2**, located at 4.2 kcal/mol below the ground state, energy barriers of 8.3, 9.9 and 11.7 kcal/mol were found for **TS2a**, **TS2c** and **TS2b**, respectively (Scheme 5, Figure 2). The geometrical features as well as the energy profile are given in Figure 2.

The IRC analysis for **TS2a** and **TS2c** (both attacking by the same face of the enolate) confirmed intermediates **IN2a** and **IN2b** as the final points of the reaction. However, the same analysis for **TS2b** (corresponding to the attack for a different face of the enolate) indicated the process as concerted, the product **P2a** being the final point. The geometries of transition structures **TS2a–c** (R = Me, Scheme 5) are similar to the corresponding partners **TS1a–c** (Scheme 4) but the electronic features are different. In the case of **TS1b**, the presence of the methoxy group contributes to stabilize the developing partial positive charge at the carbonyl carbon atom; the C–O distance of 3.11 Å indicates that electrostatic interaction is not enough for causing the collapse of the second forming bond. Under these circumstances the intermediate **IN1b** is enough stable to exist. On the other hand, in **TS2b** the methyl group is not capable of stabilizing the above mentioned partial positive charge and, consequently, the electrostatic interaction between carbon and oxygen atoms is stronger (as revealed by a shorter C–O distance of 3.05 Å). In this scenario the C–O interaction collapses to a bond and the reaction takes place in one single kinetic step. This sort of spontaneous downhill process is well known and it has also been observed by other authors.^[33] The *endo* orientation of the methyl group causes unfavorable steric interactions that explain the higher en-



Scheme 5. Reaction between nitrone **NI** and enolates **ENb,c**.

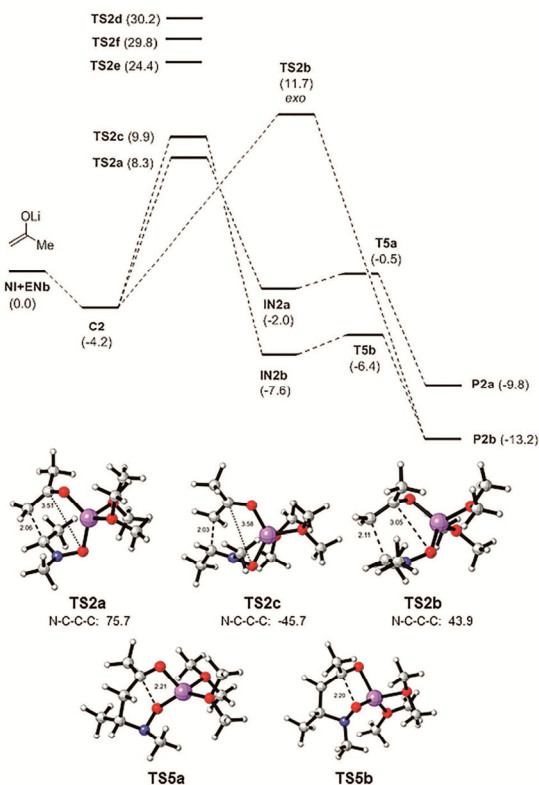


Figure 2. Energy diagram (M06-2X/cc-pVTZ/PCM=THF) and stationary points for the reaction between nitron NI and α -methoxy enolate ENb. Relative free energy values (ΔG_{298}) are given in kcal/mol.

ergy of **TS2b** with respect to **TS2a** and **TS2c**. As in the case of α -methoxy enolate, the formation of **IN2a** and **IN2b** is followed by an intramolecular attack through **TS5a** and **TS5b** leading to orthoesters **P2a** and **P2b**, respectively (Scheme 5, R = Me).

Notably, the IRC analysis of the concerted pathway showed a shoulder revealing the presence of a so-called hidden intermediate (Figure 3).^[34] According to this analysis and the excessively long forming C–O bond (3.05 Å), only when the transition state is passed and the C–C bond is formed, does the formation of the second C–O bond start. This process consisting in two consecutive chemical events (formation of C–C and C–O bonds) is in agreement with a typical *one-step-two-stages* reaction according to Domingo and co-workers^[35] and similar to that observed for the reaction between nitrones and lithium ynolates.^[36] Indeed, ongoing from **TS2b** to cycloadduct **P2b**, through IRC, intermediate structures (see below the ELF analysis) have the C–C bond already formed whereas the C–O bond formation is very delayed. However, steric reasons due to the *inside* orientation of the methyl group make **TS2b** higher in energy and we can conclude that this path is not preferred for this reaction. The Boltzmann distribution analysis predicted that **TS2a**, corresponding to the stepwise process, accounts for almost 95% of all the transition structures while

TS2b, corresponding to the one-step process, accounts for only 5%. Consequently, despite the presence of the concerted path, the reaction between nitron NI and α -methyl enolate ENb takes place through a stepwise mechanism with a barrier of 8.3 kcal/mol at the rate-limiting step.

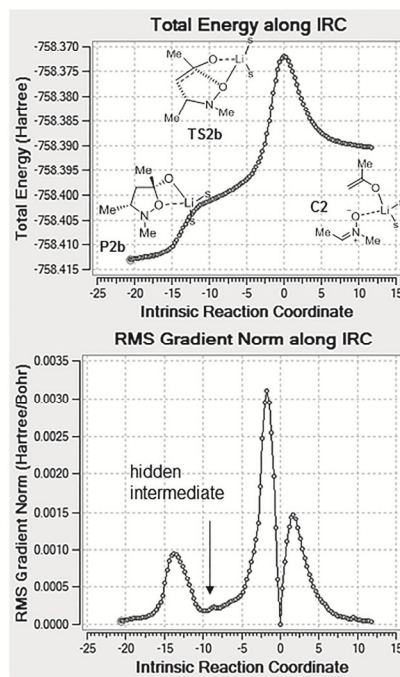


Figure 3. Computed (M06-2X/cc-pVTZ/PCM=THF) backwards intrinsic reaction coordinate (IRC) for the reaction between nitron NI and enolate ENb showing the relative energy (top) and the gradient norm showing a prominent hidden intermediate (bottom).

A similar situation accounts in the reaction between nitron NI and enolate ENc. Again, the three transition structures corresponding to the direct approach present very high energy barriers (30.8, 27.9 and 29.2 kcal/mol for **TS3d**, **TS3e** and **TS3f**, respectively). The free energy barriers for lithium-coordinated transition structures **TS3a**, **TS3b** and **TS3c** are calculated to be 12.3, 10.5 and 12.1 kcal/mol, respectively. The geometrical features as well as the energy profile are given in Figure 4.

As observed for α -methyl enolate, **TS3b** appeared as a highly asynchronous transition structure with a long C–O forming bond (2.99 Å) in comparison with the C–C forming bond (2.10 Å). The IRC calculation confirmed the concertedness of the reaction revealing no intermediates between **TS3b** and **P3b**. However, contrary to α -methyl enolate, transition state **TS3b**, corresponding to the one-step process, showed to be the most stable (by 1.6 kcal/mol) confirming a change of mechanism from enolate ENb to enolate ENc. In fact, the Boltzmann distribution analysis indicated in this case that **TS3b** accounts for almost 92% of all the transition structures while **TS3a** and **TS3c**, corresponding to stepwise processes, account for ca. 3% and 5%, respectively. The steric contact of the *N*-methyl group is

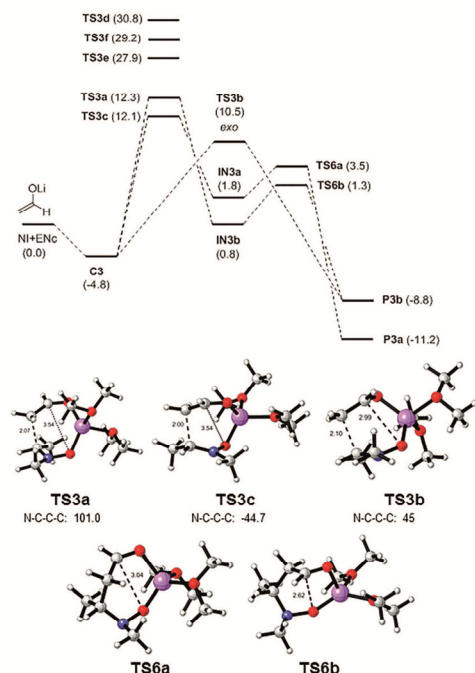


Figure 4. Energy diagram (M06-2X/cc-pVTZ/PCM=THF) and stationary points for the reaction between nitron **NI** and α -methoxy enolate **ENc**. Relative free energy values (ΔG_{298}) are given in kcal/mol.

more unfavorable for the methyl group (**TS2b**) than for the hydrogen atom (**TS3b**), thus predicting a lower barrier for the α -unsubstituted enolate **ENc** (Figure 4). The unfavor-

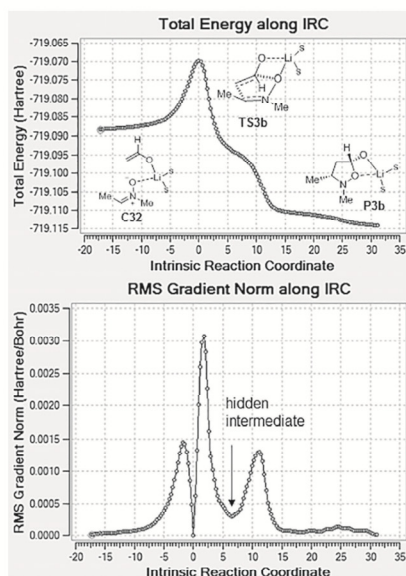


Figure 5. Computed (M06-2X/cc-pVTZ/PCM=THF) intrinsic reaction coordinate (IRC) for the reaction between nitron **NI** and enolate **ENc** showing the relative energy (top) and the gradient norm showing a prominent hidden intermediate (bottom).

able formation of **IN3a** and **IN3b** is followed by an intramolecular attack through **TS6a** and **TS6b** leading to orthoesters **P3a** and **P3b**, respectively (Scheme 5, R = H). The IRC calculation for the concerted process show similar features to those observed in the case of α -methyl enolate for **TS2b**. It confirms that **C3** and **P3a** are connected by **TS3b** without intermediates but a hidden intermediate is also present (Figure 5). Thus, in the case of the α -unsubstituted enolate **ENc**, the reaction takes place preferentially along a concerted two-stage one-step mechanism with an energy barrier of 10.5 kcal/mol.

NCI and ELF Analyses

The topological analysis of ELF has recently demonstrated to be of great utility in analyzing C–C bond formation in a variety of non-polar, polar and ionic organic reactions.^[37] The NCI analysis^[38] has also demonstrated their utility in the analysis of several reactions^[54b,39] including nucleophilic additions to C=N bonds.^[40] We have carried out the complete ELF and NCI analyses for the IRCs corresponding to the most stable paths of the addition reactions of enolates **ENa–c** to nitron **NI** (For animations showing movies of the reactions illustrating both ELF and NCI analyses see Supporting Information). The numbering used for the analyses is illustrated in Figure 6.

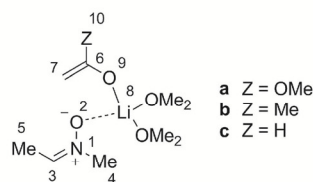


Figure 6. Numbering used for ELF and NCI analyses.

ELF basin populations of selected points on the IRC including initial and final points, transition structures, intermediates and points indicating bond formation are given in the supporting information.

In the case of the reaction between **NI** and **ENa** leading to **TS1**, the double C3=N1 bond is transformed into the single C3–N1 bond, the double C6=C7 bond is transformed into the single C6–C7 bond and the C3–C7 bond is created. The ELF descriptors corresponding to this step are presented in Figure 7. The two disynaptic basins associated to the C3=N1 and C6=C7 double bonds are merged, in **TS1a** (point 58 of the IRC), each other to become one indicating the transformation of the double bonds into single one; in fact the electronic populations decreased slightly for both C3–N1 and C6–C7 bonds. The decreasing of the electronic population of C3–N1 and C6–C7 bonds continues during C3–C7 bond formation (points 55 and 54 of the first IRC) and simultaneously a monosynaptic basin appeared at C7. At point 55 [$d(\text{C3}, \text{C7}) = 2.04 \text{ \AA}$; $d(\text{C6}, \text{O2}) = 3.45 \text{ \AA}$] two monosynaptic basins, $V(\text{C3})$ and $V(\text{C7})$, appeared at the reacting centers. These basins are associated to the two centers responsible for the subsequent bond formation. Indeed,

at the next point on the IRC (point 54) they have merged into a new disynaptic basin, $V(C3, C7)$ confirming the C3–C7 bond formation.

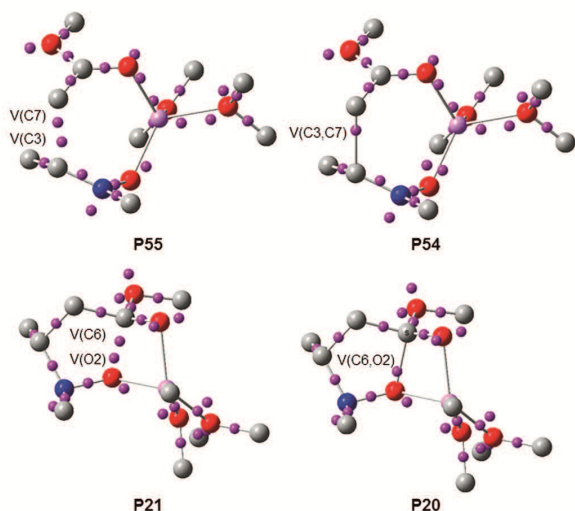


Figure 7. Most relevant ELF attractors at selected points of the backwards IRCs of the stepwise reaction between nitron **NI** and enolate **ENa**.

In the second step of the reaction, at **TS4a** (point 28 of the IRC) no monosynaptic basins appeared at the centers responsible of the formation of the second bond, C6 and O2. It is at point 21 when two monosynaptic basins, $V(C6)$ and $V(O2)$, appeared. At **P20** they have merged into a disynaptic one confirming the formation of the new bond.

The NCI analysis (Figure 8) for this reaction corroborates and complements the data observed during the ELF analysis. The starting complex, **C1**, shows a typical attractive interaction (green surface) between the π systems

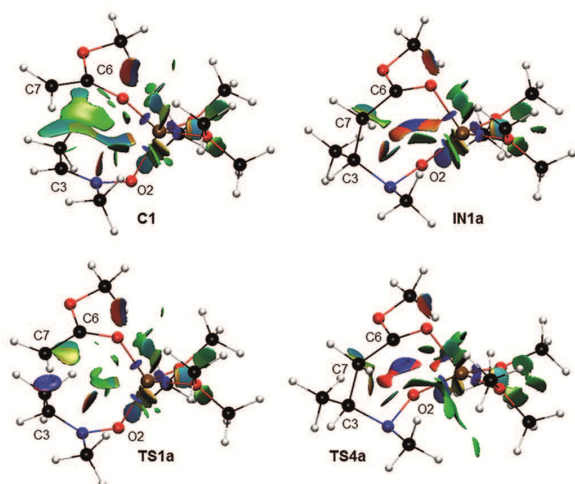


Figure 8. NCI analysis of relevant points **C1**, **IN1a**, **TS1a** and **TS4a** corresponding to the stepwise reaction between nitron **NI** and enolate **ENa**.

corresponding to electron-rich enolate C=C bond and the electron-poor nitron C=N bond. At the intermediate **IN1a** a clear non-covalent interaction is observed between C6 and O2 (blue surface) in agreement with a relatively short distance of 2.70 Å and despite the formation of the second C6–O2 bond does not have started, as mentioned above. This observation is in agreement with that made for anionic stepwise (3+2) cycloadditions by Schelyer and co-workers who considered this sort of interaction as strictly electrostatic.^[41] More recently, we have also observed the same type of interactions in the stepwise cycloaddition between nitron ylides and alkenes.^[20b] For transition structures **TS1a** and **TS4a** the incipient formation of the new bonds is evidenced by the typical toroidal blue surfaces (Figure 8). At **TS1a** is evident that the interaction between C6 and O2 is negligible only being appreciable at the following stationary point **IN1a**.

For the concerted reaction between nitron **NI** and enolate **ENc** the attractor positions for points indicating bond formation are illustrated in Figure 9. For this reaction the ELF analysis of the attractors for **C3** shows, in a similar way to **C1**, two disynaptic basins associated each one to the C3=N1 and C6=C7 double bonds of the nitron and enolate moieties, respectively. At **TS3b** (point 60 of the IRC) the C6–C7 and C3–N1 bonding regions are characterized by $V_1(C6, C7)$ and $V_1(C3, N1)$ disynaptic basins, which showed loss of electron density associated to the creation of the new C3–C7 bond. A monosynaptic basin $V(C7)$ is observed and at **P62** a new monosynaptic basin, $V(C3)$, appears and the electron density of $V(C7)$ increases. At the following point, **P63**, the two monosynaptic basins $V(C3)$ and $V(C7)$ have merged into a new disynaptic basin $V(C3, C7)$. Notably, **P62** and **P63** associated with the first stage of the concerted process have similar electronic structures to **P55** and **P54** associated with the stepwise addition of **ENa** (see above). This indicates a similar arrangement in the formation of the first C–C bond, independently of the appearance of a further intermediate, whose stability (or existence) depends on electronic features that could stabilize such stationary point. Indeed, **P63** resembles geometrically **IN1a** and the absence of $V(C6, O2)$ attractor confirms that formation of the second bond has not begun. At **P96** both C3, C7 distance (1.54 Å) and the presence of $V(C3, C7)$ attractor indicate the complete formation of the C3–C7 bond. At the same time, two monosynaptic basins, $V(C6)$ and $V(O2)$ appear. These basins merge, at **P97**, into a new disynaptic basin ($V(C6, O2)$) responsible of the formation of the second bond.

The NCI analysis of the starting complex **C3**, the transition structure **TS3b** and the two points, **P63** and **P97**, in which the formation of the bonds has just taken place is illustrated in Figure 10. Similarly to **C1**, complex **C3** shows an attractive interaction (green surface) between the π systems corresponding to electron-rich enolate C=C bond and the electron-poor nitron C=N bond. **TS3b** shows the interaction corresponding to the forming bond (toroidal blue surface). **TS3b** and **P63** are very similar in their geometrical structure and both show a slight attractive interaction between C6 and O2 in a similar way (although weaker) to that

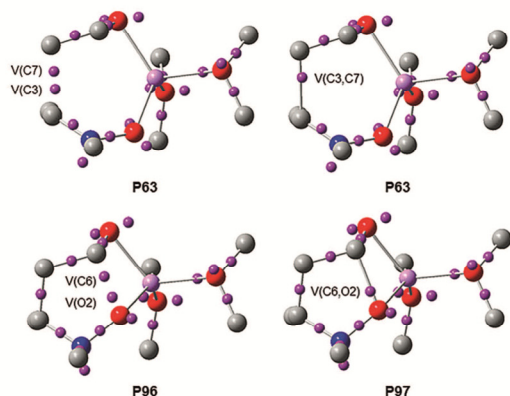


Figure 9. Most relevant ELF attractors at selected points of the IRCs of the concerted reaction between nitron NI and enolate ENc.

observed for IN1 in the stepwise addition of ENa. Although an intermediate is not formed it is evident that the second bond (C6–O2) is not formed at this stage of the reaction, being completely formed only at P97.

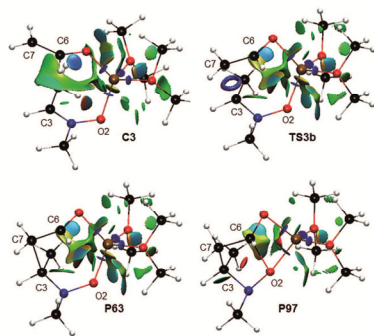


Figure 10. NCI analysis of relevant points C3, TS3a, P63 and P97 corresponding to the concerted reaction between nitron NI and enolate ENc.

The case of the reaction between nitron NI and α -methyl enolate ENb can be considered as an intermediate situation which, however, opts by a stepwise mechanism due to unfavourable steric interactions still present between the methyl group of the α -enolate and the *N*-methyl group. Both the ELF and NCI analyses are rather similar to those discussed above for the reaction with enolate ENa by just replacing the α -methoxy group by the α -methyl group. The same applies for the non-preferred concerted path which is rather similar to those found for enolate ENc by just replacing the α -methyl group by an hydrogen atom (For the complete analyses of both concerted and stepwise pathways of the reaction between nitron NI and enolate ENb see supporting information).

Conclusions

The addition of lithium enolates to nitrones takes place through the initial coordination of the nitron to the lith-

ium atom. Then, the intramolecular attack of the enolate moiety to the nitron from initial complexes can take place by two different faces of the enolate. This causes that the α -substituent of the enolate (OMe, Me or H) can adopt *inside* and *outside* orientations with respect to the nitron (Figure 11).

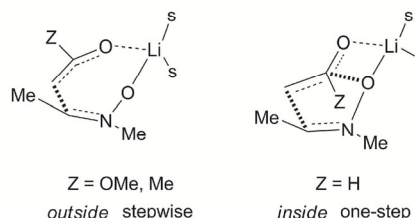


Figure 11. Preferred approaches and change of mechanism for enolates derived from esters and ketones (Z = OMe, Me), and aldehydes (Z = H); dashed lines indicate forming bonds.

The *inside* position is sterically more demanding because of unfavorable interactions with the *N*-methyl group of the nitron and thus, the *outside* orientation is preferred. However, this approach involves a large separation between C and O atoms responsible of the formation of the second C–O bond. This excessively long C–O distance, minimizing attractive electrostatic interactions, avoids bonding between the interacting orbitals at the TS, and when an electron-donor substituent (OMe) is present the reaction is stepwise because of the electronic stabilization of the intermediate (addition of ENa). In the absence of α -substituent the *inside* orientation is preferred (shortening the C–O distance) and the reaction change its mechanism to concerted through a highly asynchronous transition structure (addition of ENc). The reaction with the α -methyl enolate (ENb) represents an intermediate situation in which there is a substituent stabilizing in less extent the intermediate but still causing unfavorable steric interactions. Consequently, the concerted path appeared but is not the preferred one and the stepwise pathway shows a higher barrier (8.3 kcal/mol) than in the case of α -methoxy enolate (6.4 kcal/mol).

The one-step processes are so asynchronous that they are more in agreement with a reaction which takes place in one single kinetic step but in two stages. This concept has been introduced by Domingo and co-workers^[42] and it is evidenced from the ELF analyses of the corresponding IRC calculations. From these analyses of the changes of bonding along the reaction coordinate we can conclude that, in the one-step processes, the formation of the second C–O bond only begins when the first C–C bond is completely formed. Consequently, these concerted highly asynchronous reactions do not follow a typical cyclic electron-reorganization as supported by the presence of hidden intermediates in the corresponding IRCs. As predicted by Rzepa and co-workers,^[34b] stereoelectronic influence on the geometry induces the system to form a real intermediate.

In summary, while the reaction with α -unsubstituted enolate ENc takes place along a one-step two-stage mechanism, the presence of a substituent at the α -position in enol-

ate (ENa and ENb) able to both lengthen the C–O distance – avoiding orbital interactions- and stabilize the corresponding intermediate, switches the mechanism to a step-wise process.

Acknowledgments

This work was supported by the Spanish Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO) (project number CTQ2013-44367-C2-1-P), by the Fondos Europeos para el Desarrollo Regional (FEDER) and the Gobierno de Aragón (Zaragoza, Spain, Bioorganic Chemistry Group, E-10). The authors acknowledge the Institute of Biocomputation and Physics of Complex Systems (BIFI) at the University of Zaragoza for computer time at clusters Terminus and Memento. D. R.-L. thanks the Spanish Ministry of Education (MEC) for a pre-doctoral grant (FPU program).

- [1] a) N. Z. Burns, E. N. Jacobsen, *Sci. Synth. Stereoselect. Synth.* **2011**, 2, 785–834; b) T. Akiyama, *Compr. Chirality* **2012**, 6, 69–96; c) B. Karimi, D. Enders, E. Jafari, *Synthesis* **2013**, 45, 2769–2812; d) S. Matsunaga, *Compr. Chirality* **2012**, 4, 243–292; e) Z. Wang, in: *Mannich Reaction*, John Wiley & Sons, New York, **2010**, p. 1820–1828; f) S. J. Greco, V. Lacerda Jr., R. Bezerra dos Santos, *Aldrichim. Acta* **2011**, 44, 15–24; g) P. S. Bhadury, B.-A. Song, *Curr. Org. Chem.* **2010**, 14, 1989–2006.
- [2] a) H. Heaney, in: *The Bimolecular Aromatic Mannich Reaction*, vol. 2 (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon Press, Oxford, UK, **1991**, p. 953; b) E. F. Kleinman, in: *The Bimolecular Aliphatic Mannich and Related Reactions*, vol. 2 (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon Press, Oxford, UK, **1991**, p. 893; c) A. Córdova, in: *Direct Catalytic Asymmetric Mannich Reactions* (Ed.: G. Dyker), Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2005**, p. 359–370; d) A. Córdova, R. Rios, in: *Direct Catalytic Asymmetric Mannich Reactions and Surroundings* (Ed.: A. Ricci), Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2007**, p. 185–206; e) A. Cordova, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 102–112.
- [3] P. Merino, T. Tejero, *Synlett* **2011**, 1965–1977.
- [4] a) Y. Kita, F. Itoh, O. Tamura, Y. Y. Ke, Y. Tamura, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1431–1434; b) Y. Kita, F. Itoh, O. Tamura, Y. Y. Ke, T. Miki, Y. Tamura, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 1446–1451.
- [5] N. N. Saha, V. N. Desai, D. D. Dhavale, *Tetrahedron* **2001**, 57, 39–46.
- [6] a) P. Merino, S. Franco, N. Garces, F. L. Merchan, T. Tejero, *Chem. Commun.* **1998**, 493–494; b) P. Merino, S. Franco, F. L. Merchan, T. Tejero, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5575–5589; c) P. Merino, E. M. del Alamo, M. Bona, S. Franco, F. L. Merchan, T. Tejero, O. Vieceli, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9239–9243; d) P. Merino, S. Franco, F. L. Merchan, T. Tejero, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6411–6414.
- [7] P. Merino, P. Jimenez, T. Tejero, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4685–4688.
- [8] a) J. Iqbal, S. K. Das, in *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, 2nd ed. (Eds.: E. Juaristi, V. A. Soloshonok), John Wiley & Sons, Hoboken, **2005**, 241–260; b) T. Kawakami, H. Ohtake, H. Arakawa, T. Okachi, Y. Imada, S.-I. Murahashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 2423–2444; c) H. Ohtake, Y. Imada, S.-I. Murahashi, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3790–3791; d) T. Kawakami, H. Ohtake, H. Arakawa, T. Okachi, Y. Imada, S.-I. Murahashi, *Org. Lett.* **1999**, 1, 107–110; e) S. Jost, Y. Gimbert, A. E. Greene, F. Fotiadu, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6672–6677; f) S. Murahashi, Y. Imada, T. Kawakami, K. Harada, Y. Yonemushi, N. Tomita, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2888–2889.
- [9] P. Merino, *Compt. Rend. Chim.* **2005**, 8, 775–788.
- [10] T. Kawakami, H. Ohtake, H. Arakawa, T. Okachi, Y. Imada, S.-I. Murahashi, *Chem. Lett.* **1999**, 795–796.
- [11] P. Merino, S. Franco, P. Jimenez, T. Tejero, M. A. Chiacchio, *Lett. Org. Chem.* **2005**, 2, 302–305.
- [12] a) O. Tamura, K. Takeda, N. Mita, M. Sakamoto, I. Okamoto, N. Morita, H. Ishibashi, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 7411–7419; b) C. Qian, L. Wang, *Tetrahedron* **2000**, 56, 7193–7197; c) Y. Kita, O. Tamura, F. Itoh, H. Kishino, T. Miki, M. Kohno, Y. Tamura, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 2002–2007.
- [13] C. W. Downey, C. M. Dombrowski, E. N. Maxwell, C. L. Saffran, O. A. Akomah, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5716–5720.
- [14] a) H. G. Aurich, M. Schmidt, T. Schwerzel, *Chem. Ber.* **1985**, 118, 1086–1104; b) M. F. Schlecht, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1239–1241.
- [15] M. Cordaro, F. Risitano, A. Scala, A. Rescifina, U. Chiacchio, G. Grassi, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 3972–3979.
- [16] S. Tomoda, Y. Takeuchi, Y. Nomura, *Chem. Lett.* **1982**, 1787–1790.
- [17] P. Merino, J. A. Mates, *ARKIVOC (Gainesville, FL, U.S.)* **2001**, 12–30.
- [18] A. Milet, Y. Gimbert, A. E. Greene, *J. Comput. Chem.* **2006**, 27, 157–162.
- [19] L. R. Domingo, M. Arno, P. Merino, T. Tejero, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3464–3472.
- [20] a) P. Merino, V. Mannucci, T. Tejero, *Tetrahedron* **2005**, 61, 3335–3347; b) P. Merino, T. Tejero, A. Diez-Martinez, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 2189–2202; c) A. Diez-Martinez, T. Tejero, P. Merino, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 2934–2943; d) P. Merino, T. Tejero, A. Diez-Martinez, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 2189–2202; e) P. Merino, J. Revuelta, T. Tejero, S. Cicchi, A. Goti, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 776–782.
- [21] a) I. Delso, E. Marca, V. Mannucci, T. Tejero, A. Goti, P. Merino, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9910–9919; b) P. Merino, T. Tejero, *Tetrahedron* **2001**, 57, 8125–8128; c) P. Merino, A. Lanaspá, F. L. Merchan, T. Tejero, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2381–2401.
- [22] L. R. Domingo, J. Andres, in: *General and Theoretical Aspects of the Metal Enolates* (Ed.: J. Zabicky), Wiley, Chichester, UK, **2009**, p. 1–79.
- [23] L. R. Liou, A. J. McNeil, A. Ramirez, G. E. S. Toombes, J. M. Gruver, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 4859–4868.
- [24] K. J. Kolonko, M. M. Biddle, I. A. Guzei, H. J. Reich, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 11525–11534.
- [25] A. Abboto, A. Streitwieser, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11255–11268.
- [26] L. M. Pratt, S. C. Nguyen, B. T. Thanh, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6086–6091.
- [27] C. S. Pomelli, A. M. Bianucci, P. Crotti, L. Favero, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 150–157.
- [28] D. Z.-R. Wang, A. Streitwieser, *Can. J. Chem.* **1999**, 77, 654–658.
- [29] P. Merino, T. Tejero, *Tetrahedron* **2001**, 57, 8125–8128.
- [30] G. Asensio, P. Aleman, J. Gil, L. R. Domingo, M. Medio-Simon, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9342–9347.
- [31] G. K. S. Prakash, Z. Zhang, F. Wang, M. Rahm, C. Ni, M. Iulucci, R. Haiges, G. A. Olah, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 831–838.
- [32] a) K. Kobayashi, T. Matoba, S. Irisawa, A. Takanohashi, M. Tanmatsu, O. Morikawa, H. Konishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 2805–2809; b) E. L. Kui, A. Kanazawa, J.-F. Poisson, S. Py, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5103–5105.
- [33] a) N. Celebi-Olcum, Y.-H. Lam, E. Richmond, J. B. Ling, A. D. Smith, K. N. Houk, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 11478–11482; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 11680; b) E. Richmond, K. B. Ling, N. Dugue, t. B. Manton, N. Celebi-Olcum, Y.-H. Lam, S. Alsancak, A. M. Z. Slawin, K. N. Houk, A. D. Smith, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 1807–1817; c) L. R. Domingo, M. Arno, J. Andrés, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5867–5875; d) L. R. Domingo, J. Andres, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8662–8668; e) S. Berski, J. Andres, B. Silvi, L. R. Domingo, *J. Phys. Chem. A* **2006**, 110, 13939–13947; f) V. Polo, J. Andres, R. Castillo, S. Berski, B. Silvi, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 5165–5172; g) S. Berski,

- A. J. Gordon, L. Z. Ciunik, *J. Mol. Model.* **2015**, *21*, 57–74; h) S. Berski, L. Z. Ciunik, *Mol. Phys.* **2015**, *113*, 765–781.
- [34] a) E. Kraka, D. Cremer, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 591–601; b) A. Armstrong, R. A. Boto, P. Dingwall, J. Contreras-Garcia, M. J. Harvey, N. J. Mason, H. S. Rzepa, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2057–2071.
- [35] L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Perez, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4615–4624.
- [36] D. Roca-Lopez, V. Polo, T. Tejero, P. Merino, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4076–4083.
- [37] L. R. Domingo, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 32415–32428.
- [38] a) E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sanchez, J. Contreras-Garcia, A. J. Cohen, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6498–6506; b) J. R. Lane, J. Contreras-Garcia, J.-P. Piquemal, B. J. Miller, H. G. Kjaergaard, *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 3263–3266.
- [39] R. Chaudret, B. d. Courcy, J. Contreras-García, E. Gloaguen, A. Zehnacker-Rentien, M. Mons, J.-P. Piquemal, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 9876–9891.
- [40] M. Hennum, H. Fliegl, L.-L. Gundersen, O. Einsenstein, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2514–2521.
- [41] F. Neumann, C. Lambert, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3357–3370.
- [42] L. R. Domingo, J. A. Saez, R. J. Zaragoza, M. Arno, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8791–8799.

Received: April 7, 2015

Published Online: May 19, 2015

5.- Conclusiones

A lo largo de las sucesivas investigaciones descritas en esta Memoria se ha podido comprobar que las nitronas son especies camaleónicas cuya reactividad va mucho más allá de las simples adiciones nucleófilas o 1,3-dipolares: Las nitronas son capaces de dimerizar saltándose las aparentes restricciones orbitálicas mediante un proceso bispseudopericíclico que no implica radicales ni zwitteriones. Justo lo contrario ocurre en el proceso de isomerización térmica *E/Z*, donde un acoplamiento dirradicálico es lo necesario para romper el doble enlace C=N y permitir el giro que transforma una especie *E* en *Z* (y viceversa). Incluso cuando la reacción se puede considerar una clásica cicloadición 1,3-dipolar, al menos a la vista de reactivos y productos, como la que ocurre con inolatos y enolatos de litio, queda aún espacio para la discusión sobre la existencia o no de intermedios de reacción, estando los mecanismos concertado y por pasos separados, en ocasiones, por una línea demasiado fina como para hacer afirmaciones categóricas al respecto.

En concreto:

- Se ha demostrado que la dimerización de nitronas transcurre a través de una reacción bispseudopericíclica con la participación de uno de los pares de electrones no compartidos sobre cada átomo de oxígeno. Por tanto, no supone ninguna violación de las reglas de Woodward y Hoffmann.
- La formación de intermedios dirradicálicos o zwitteriónicos en la reacción de dimerización de nitronas no está favorecida, a pesar de la polaridad del grupo funcional nitrona y de su facilidad para la formación de radicales.
- La isomerización de nitronas tiene lugar a través de un proceso bimolecular que implica un acoplamiento C-C y un intermedio dirradicálico. Sería interesante definir algún experimento que permitiera comprobar experimentalmente el mecanismo propuesto.
- Los mecanismos unimoleculares de isomerización de nitronas presentan barreras energéticas demasiado altas en relación con las condiciones experimentales de la reacción.
- La secuencia ciclodimerización concertada – cambio conformacional – disociación puede justificar el proceso de dimerización de nitronas; sin embargo, las barreras energéticas calculadas son más altas que las encontradas para el mecanismo dirradicálico citado anteriormente.

- La reacción de inolatos de litio con nitronas es un proceso de cicloadición concertado en el caso que se ha estudiado. A pesar de ello, la formación de los enlaces tiene lugar de forma secuencial en etapas perfectamente definidas, permitiendo la identificación de un *intermedio escondido*.
- Considerando los resultados de los cálculos realizados para la cicloadición de inolatos de litio con nitronas, no se puede descartar que cambios en la naturaleza de los reactivos, catión metálico, sustituyentes sobre el grupo nitrona o inolato, den lugar a reacciones por pasos en las que aparezca un intermedio suficientemente estabilizado. Esto se han conseguido *in silico* variando la esfera de coordinación del catión litio.
- La reacción de cicloadición de enolatos de litio con nitronas puede tener lugar a través de mecanismos concertados o por pasos en función de las características estéricas y electrónicas de los sustituyentes presentes en los reactivos.
- Se ha comprobado que el efecto estérico del sustituyente en posición α del enolato es el determinante del mecanismo más favorable al comparar enolatos derivados de acetato de metilo, acetona y acetaldehído. Los cálculos predicen perfectamente el orden de reactividad observado mostrando los aldehídos (de los que no se conocen este tipo de reacciones) como los menos reactivos.

6.- Referencias

1. (a) Abbaspour Tehrani, K.; De Kimpe, N. en *Compounds with Two Carbon-Heteroatom Bonds: Heteroatom Analogues of Aldehydes and Ketones*; Pawda, A.; Bellus, D., Eds.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart-New York, **2004**; Vol. 27, p 245-312. (b) Dekeukeleire, S.; D'hooghe, M.; De Kimpe, N. en *Knowledge Updates 2011/3*; Carreira, E. M.; Drabkowitz, J.; Marek, I.; Oestreich, M.; Schaumann, E., Eds.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart-New York, **2012**; Vol. 2011/3, p 93-150.
2. (a) Alajarín, M.; Vidal, Á.; Tovar, F. en *Targets in Heterocyclic Systems - Chemistry and Properties*; Attanasi, O. A.; Spinelli, D., Eds.; Italian Chemical Society: Rome, Italy, **2000**. (b) Lu, P.; Wang, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5687-5705. (c) Quesnel, J. S.; Arndtsen, B. A. *Pure Appl. Chem.* **2013**, *85*, 377-384.
3. (a) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069-1094. (b) Yus, M.; Gonzalez-Gomez, J. C.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5595-5698. (c) Yus, M.; Gonzalez-Gomez, J. C.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774-7854. (d) Connon, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3909-3912. (e) Skucas, E.; Ngai, M.-Y.; Komanduri, V.; Krische, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1394-1401. (f) Spino, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1764-1766.
4. (a) Merino, P. en *Science of Synthesis*; Bellus, D.; Padwa, A., Eds.; Georg Thieme: Stuttgart, **2004**; Vol. 27, p 511-580. (b) Merino, P. en *Science of Synthesis*; Schaumann, E., Ed.; Georg Thieme: Stuttgart, **2011**; Vol. 2010/4, p 325-403. (c) Döpp, D.; Döpp, H. en *Organic Nitrogen Compounds with a C,N-Double Bond*; 4th ed.; Klamann, D.; Hagemann, H., Eds.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **1990**; Vol. E14b, p 1372-1544. (d) Grigorev, I. A. en *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis: Novel Strategies in Synthesis, 2nd Edition*; Feuer, H., Ed.; John Wiley & Sons: Chichester, U.K., **2008**, p 129-434.
5. (a) Yamane, M.; Narasaka, K. en *Compounds with Two Carbon-Heteroatom Bonds: Heteroatom Analogues of Aldehydes and Ketones*; Pawda, A.; Bellus, D., Eds.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart-New York, **2004**; Vol. 27, p 605-647. (b) Chiba, S.; Narasaka, K. en *Knowledge Updates 2011/4*; Hall, D. G.; Ishihara, K.; Li, J. J.; Marek, I.; North, M.; Schaumann, E.; Weinreb, S. M.; Yus, M., Eds.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart-New York, **2011**; Vol. 2011/4, p 445-499. (c) Abele, E.; Abele, R.; Lukevics, E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, *43*, 945-977. (d) Mikhaleva, A. I.; Zaitsev, A. B.; Trofimov, B. A. *Russ. Chem. Rev. (Engl. Transl.)* **2006**, *75*, 797-823.
6. (a) Pilli, R. A.; Rosso, G. B. en *Compounds with Two Carbon-Heteroatom Bonds: Heteroatom Analogues of Aldehydes and Ketones*; Pawda, A.; Bellus, D., Eds.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart-New York, **2004**; Vol. 27, p 375-439. (b) Abbaspour Tehrani, K.; De Kimpe, N. en *Compounds with Two Carbon-Heteroatom Bonds: Heteroatom Analogues of Aldehydes and Ketones*; Pawda, A.; Bellus, D., Eds.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart-New York, **2004**; Vol. 27, p 313-348. (c) Dekeukeleire, S.; D'hooghe, M.; De Kimpe, N. en *Knowledge Updates 2011/3*; Carreira, E. M.; Drabkowitz, J.; Marek, I.; Oestreich, M.; Schaumann, E., Eds.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart-New York, **2012**; Vol. 2011/3, p 151-177. (d) Cicchi, S.; Cordero, F. M. en *Compounds with Four and Three Carbon-Heteroatom Bonds: Three Carbon-Heteroatom Bonds: Thio-, Seleno-, and Tellurocarboxylic Acids and Derivatives; Imidic Acids and Derivatives; Ortho Acid Derivatives*; Charette, A. B., Ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart-New York, **2005**; Vol. 22, p 221-266. (e) Nishi, T.; Mizota, I.; Shimizu, M. *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 2609-2618.
7. (a) Dumic, M.; Koruncevic, D.; Kovacevic, K.; Polak, L. en *Organic Nitrogen Compounds with a C,N-Double Bond*; 4th ed.; Klamann, D.; Hagemann, H., Eds.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **1990**; Vol. E14b, p 434-631. (b) Kim, S.; Yoon, J.-Y. en *Compounds with Two Carbon-Heteroatom Bonds: Heteroatom Analogues of Aldehydes and Ketones*; Pawda, A.;

- Bellus, D., Eds.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart-New York, **2004**; Vol. 27, p 671-722. (c) Lazny, R.; Nodzevska, A. en *Knowledge Updates 2012/3*; Bode, J. W.; Hall, D.; Krause, N.; Li, J. J.; Plietker, B. J.; Schaumann, E., Eds.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart-New York, **2012**; Vol. 2012/3, p 465-519. (d) Friestad, G. K. *Top. Curr. Chem.* **2012**, *320*, 61-92. (e) Enders, D. en *Asymmetric Synthesis. Stereodifferentiating Reactions, Part B*; Morrison, J. D., Ed.; AP: New York, **1984**; Vol. 3, p 275.
8. (a) Merino, P.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Synlett* **2000**, 442-454. (b) Merino, P. en *Targets in Heterocyclic Systems*; Attanasi, O.; Spinelli, D., Eds.; RSC Publishing: London, **2003**; Vol. 7, p 140-156. (c) Merino, P. *C. R. Chim.* **2005**, *8*, 775-788. (d) Matute, R.; Garcia-Viñuales, S.; Hayes, H.; Ghirardello, M.; Daru, A.; Tejero, T.; Delso, I.; Merino, P. *Curr. Org. Synth.* **2016**, *12*.
 9. (a) Confalone, P. N.; Huie, E. M. *Org. React.* **1988**, *36*, 1-173. (b) Singh, M. S.; Chowdhury, S.; Koley, S. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1603-1644. (c) *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwa, A., Ed.; Wiley, **1984**. (d) Padwa, A.; Schoffstall, A. M. en *Advances in Cycloaddition*; Curran, D. P., Ed.; Jai, Press Inc.: Greenwich, CT, **1990**; Vol. 2, p 1. (e) Padwa, A. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**; Vol. 4, p 1069. (f) Martin, J. N.; Jones, R. C. F. en *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry toward Heterocycles and Natural Products*; Padwa, A.; Pearson, W. H., Eds.; Wiley: Chichester, United Kingdom, **2002**; Vol. 59, p 1-81. (g) Gothelf, K. V.; Jorgensen, K. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2000**, 1449-1458. (h) DeShong, P.; Lander, S. W., Jr.; Leginug, J. M.; Dickson, C. M. en *Advances in Cycloaddition*; Curran, D. P., Ed.; Jai Press, Inc.: Greenwich, CT, **1988**; Vol. 1.
 10. (a) Lombardo, M.; Trombini, C. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 695-713. (b) Lombardo, M.; Trombini, C. *Synthesis* **2000**, 759-774.
 11. (a) Dondoni, A.; Franco, S.; Junquera, F.; Merchan, F. L.; Merino, P.; Tejero, T.; Bertolasi, V. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 505-520. (b) Merino, P.; Anoro, S.; Castillo, E.; Merchan, F.; Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1887-1890. (c) Dondoni, A.; Junquera, F.; Merchan, F. L.; Merino, P.; Scherrmann, M.-C.; Tejero, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5484-5496. (d) Merino, P.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3489-3496. (e) Merino, P.; Lanaspa, A.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2381-2401. (f) Merino, P.; Lanaspa, A.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1813-1816. (g) Merino, P.; Alamo, E. M. d.; Bona, M.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T.; Vieceli, O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9239-9243. (h) Merino, P.; Del Alamo, E. M.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Simon, A.; Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1543-1554. (i) Merino, P.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Revuelta, J.; Tejero, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 459-462. (j) Merino, P.; Franco, S.; Lafuente, D.; Merchan, F.; Revuelta, J.; Tejero, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2877-2881. (k) Chiacchio, U.; Rescifina, A.; Saita, M. G.; Iannazzo, D.; Romeo, G.; Mates, J. A.; Tejero, T.; Merino, P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8991-9001. (l) Merino, P.; Mannucci, V.; Tejero, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3335-3347. (m) Merino, P.; Delso, I.; Tejero, T.; Cardona, F.; Marradi, M.; Faggi, E.; Parmeggiani, C.; Goti, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2929-2947. (n) Merino, P.; Mannucci, V.; Tejero, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3943-3959. (o) Delso, I.; Tejero, T.; Goti, A.; Merino, P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4139-4143.
 12. (a) Ranieri, K.; Vandenbergh, J.; Barner-Kowollik, C.; Junkers, T. *Macromol. Chem. Phys.* **2014**, *215*, 1991-2000. (b) Wong, E. H. H.; Altintas, O.; Stenzel, M. H.; Barner-Kowollik, C.; Junkers, T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5491-5493. (c) Alberti, A.; Astolfi, P.; Carloni, P.; Doepp, D.; Greci, L.; Rizzoli, C.; Stipa, P. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6889-6894. (d) Kim, S.-U.; Liu, Y.; Nash, K. M.; Zweier, J. L.; Rockenbauer, A.; Villamena, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17157-17173. (e) Hong, S.-K.; Kim, H.; Seo, Y.; Lee, S. H.; Cha, J. K.; Kim, Y. G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3954-3956. (f) Ueda, M.; Miyabe, H.; Nonoguchi, N.; Miyata, O.; Tamura, O.; Naito, T. *Heterocycles* **2009**, *79*, 739-751. (g) Ueda, M. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **2004**, *124*, 311-319.

13. (a) Masson, G.; Py, S.; Vallee, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1772-+. (b) Masson, G.; Cividino, P.; Py, S.; Vallee, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2265-2268. (c) Masson, G.; Cividino, P.; Py, S.; Vallee, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2265-2268. (d) Racine, E.; Py, S. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3385-3387. (e) Cardona, F.; Goti, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7832-7835.
14. (a) Choteau, F.; Tuccio, B.; Villamena, F. A.; Charles, L.; Pucci, B.; Durand, G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 938-948. (b) Rosselin, M.; Choteau, F.; Zeamari, K.; Nash, K. M.; Das, A.; Lauricella, R.; Lojou, E.; Tuccio, B.; Villamena, F. A.; Durand, G. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6615-6626.
15. (a) Podmore, I. D. Free radical trapping. 2007-GB4490 2008062210, 20071123., 2008. (b) Kamibayashi, M.; Kameda, H.; Okada, T. Preparation of stable novel nitron compounds as radical scavengers. 2006-JP306588 2007043202, 20060323., 2007. (c) Hardy, M. J.; Lopez, M.; Kalyanaraman, B.; Hogg, N.; Ouari, O.; Tordo, P. Bifunctional and trifunctional nitron spin trapping compounds with application to protein radical detection. 2008-343975 2009170134, 20081224., 2009. (d) Samuni, Y.; Samuni, U.; Goldstein, S. *J. Inorg. Biochem.* **2013**, *118*, 155-161.
16. (a) Du, L.; Huang, S.; Zhuang, Q.; Jia, H.; Rockenbauer, A.; Liu, Y.; Liu, K. J.; Liu, Y. *Nanoscale* **2014**, *6*, 1646-1652. (b) Karoui, H.; Nsanzumuhire, C.; Le Moigne, F.; Hardy, M.; Siri, D.; Derat, E.; Rockenbauer, A.; Ouari, O.; Tordo, P. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4064-4071. (c) Wong, E. H. H.; Junkers, T.; Barber-Kowollik, C. *Polym. Chem.* **2011**, *2*, 1008-1017.
17. (a) Floyd, R. A.; Kopke, R. D.; Choi, C.-H.; Foster, S. B.; Doblas, S.; Towner, R. A. *Free Radical Biol. Med.* **2008**, *45*, 1361-1374. (b) Floyd, R. A.; Hensley, K.; Forster, M. J.; Kelleher-Andersson, J. A.; Wood, P. L. *Mech. Ageing Dev.* **2002**, *123*, 1021-1031. (c) Floyd, R. A.; Carney, J. M. *Toxicol. Ind. Health* **1993**, *9*, 197-214. (d) Marklund, N.; Sihver, S.; Langstrom, B.; Bergstrom, M.; Hillered, L. *J. Neurotrauma* **2002**, *19*, 1139-1153. (e) Pieper, G. M.; Nilakantan, V.; Zhou, X. H.; Khanna, A. K.; Johnson, C. P.; Roza, A. M.; Adams, M. B.; Hilton, G.; Felix, C. C. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, *312*, 774-779. (f) Porcal, W.; Hernandez, P.; Gonzalez, M.; Ferreira, A.; Olea-Azar, C.; Cerecetto, H.; Castro, A. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6150-6159.
18. (a) Merino, P.; Tejero, T.; Diez Martinez, A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2189-2202. (b) Merino, P.; Tejero, T.; Diez-Martinez, A.; Gultekin, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6567-6573.
19. (a) Merino, P.; Mates, J. A.; Revuelta, J.; Tejero, T.; Chiacchio, U.; Romeo, G.; Iannazzo, D.; Romeo, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 173-190. (b) Merino, P.; Revuelta, J.; Tejero, T.; Chiacchio, U.; Rescifina, A.; Romeo, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3581-3592. (c) Merino, P.; Tejero, T.; Chiacchio, U.; Romeo, G.; Rescifina, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1448-1458. (d) Merino, P.; Greco, G.; Tejero, T.; Hurtado-Guerrero, R.; Matute, R.; Chiacchio, U.; Corsaro, A.; Pistara, V.; Romeo, R. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9381-9390. (e) Xiang, Z. *Comput. Theor. Chem.* **2012**, *992*, 128-133. (f) Layeb, H.; Nacereddine, A. K.; Djerourou, A.; Domingo, L. R. *J. Mol. Model.* **2014**, *20*, 1-11. (g) Lasri, J.; Gajewski, G. *Asian J. Chem.* **2014**, *26*, 7785-7788. (h) Acharjee, N. *J. Theor. Comput. Chem.* **2014**, *13*, 1450007/1450001-1450007/1450019. (i) Flores, M.; Garcia, P.; Garrido, N. M.; Nieto, C. T.; Basabe, P.; Marcos, I. S.; Sanz-Gonzalez, F.; Goodman, J. M.; Diez, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1516.
20. (a) Domingo, L. R.; Arno, M.; Merino, P.; Tejero, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3464-3472. (b) Merino, P.; Tejero, T.; Revuelta, J.; Romero, P.; Cicchi, S.; Mannucci, V.; Brandi, A.; Goti, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 367-379.
21. (a) Delso, I.; Marca, E.; Mannucci, V.; Tejero, T.; Goti, A.; Merino, P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9910-9919. (b) Merino, P.; Tejero, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8125-8128. (c) Diez-Martinez, A.; Tejero, T.; Merino, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2934-2943.
22. (a) Bertran, J. *An. Quím.* **2011**, *107*, 102-109. (b) Mo, O.; Yanez, M. *Arbor* **2011**, *187*, 143-155.
23. Byrne, P. A.; Gilheany, D. G. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 6670-6696.

24. Armstrong, A.; Boto, R. A.; Dingwall, P.; Contreras-Garcia, J.; Harvey, M. J.; Mason, N. J.; Rzepa, H. S. *Chem. Sci.* **2014**, *4*, 2057-2071.
25. (a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652. (b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789. (c) Miehlich, B.; Savin, A.; Stoll, H.; Preuss, H. **1989**, *157*, 200-205.
26. Allemann, C.; Gordillo, R.; Clemente, F. R.; Cheong, P. H.-Y.; Houk, K. N. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558-569.
27. Wodrich, M. D.; Corminboeuf, C.; Schleyer, P. v. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3631-3634.
28. (a) Grimme, S.; Ehrlich, S.; Goerigk, L. *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 1456-1465. (b) Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.
29. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157-167.
30. (a) Binning, R. C., Jr.; Curtiss, L. A. *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 1206-1209. (b) Blaudeau, J.-P.; McGrath, M. P.; Curtiss, L. A.; Radom, L. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 5016-5021. (c) Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1971**, *54*, 724-728. (d) Franchl, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; DeFrees, D. J.; Pople, J. A.; Gordon, M. S. *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3654-3655.
31. (a) Duijneveldt, F. B. V. in *Molecular Interactions*; Scheiner, S., Ed.; Wiley Interscience: New York, **1997**, p 81-. (b) Kestner, N. R.; Combariza, J. E. *Rev. Comput. Chem.* **1999**, *13*, 99-.
32. (a) Weigend, F.; Ahlrichs, R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297-3305. (b) Weigend, F. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 227-236.
33. (a) Dunning, T. H., Jr. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 1007-1023. (b) Kendall, R. A.; Dunning Jr., T. H.; Harris, R. J. *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 6796-6806. (c) Woon, D. E.; Dunning, T. H., Jr. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1358-1371.
34. Buncel, E.; Stairs, R. A. *Solvent Effects in Chemistry*; John Wiley & Sons, **2015**.
35. Tomasi, J.; Persico, M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027-2094.
36. Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378-6396.
37. Gillet, N.; Chaudret, R.; Contreras-Garcia, J.; Yang, W.; Silvi, B.; Piquemal, J.-P. *J. Chem. Theory Comput.* **2012**, *8*, 3993-3997.
38. (a) Bader, R. F. W. *Encyclopedia of Computational Chemistry* **1998**, *1*, 64-86. (b) Bader, R. F. W. *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*; Oxford University Press: Oxford, USA, **1994**. (c) Bader, R. F. W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 893-928.
39. (a) Silvi, B.; Fourre, I.; Alikhani, M. E. *Monats. Chem.* **2005**, *136*, 855-879. (b) Savin, A.; Becke, A. D.; Flad, J.; Nesper, R.; Preuss, H.; Vonscherner, H. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 409-412. (c) Savin, A.; Nesper, R.; Wengert, S.; Fassler, T. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*. (d) Silvi, B. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6*, 256-260.
40. (a) Johnson, E. R.; Keinan, S.; Mori-Sanchez, P.; Contreras-Garcia, J.; Cohen, A. J.; Yang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6498-6506. (b) Lane, J. R.; Contreras-Garcia, J.; Piquemal, J.-P.; Miller, B. J.; Kjaergaard, H. G. *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 3263-3266.
41. Contreras-Garcia, J.; Recio, J. M. *Theor. Chem. Acc.* **2011**, *128*, 411-418.
42. (a) Domingo, L. R.; Chamorro, E.; Perez, P. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5495-5504. (b) Domingo, L. R.; Perez, P.; Aurell, M. J.; Saez, J. A. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 2343-2351. (c) Domingo, L. R.; Perez, P.; Saez, J. A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3841-3851. (d) Domingo, L. R.; Perez, P.; Saez, J. A. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 107-114. (e) Domingo, L. R.; Perez, P.; Saez, J. A. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 7520-7528. (f) Domingo, L. R.; Saez, J. A.; Arno, M. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 7127-7134.
43. (a) Chaudret, R.; de Courcy, B.; Contreras-Garcia, J.; Gloaguen, E.; Zehnacker-Rentien, A.; Mons, M.; Piquemal, J. P. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 9876-9891. (b) Zong, L.; Ban, X.; Kee, C. W.; Tan, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11849-11853. (c) Nava, P.; Carissan, Y.; Drujon, J.; Grau, F.; Godeau, J.; Antoniotti, S.; Dunach, E.; Humbel, S. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 500-507. (d) Kempainen, E. K.; Sahoo, G.; Piisola, A.; Hamza, A.; Kotai, B.; Papai, I.; Pihko, P. M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5983-5993. (e) Arbour, J. L.; Rzepa,

- H. S.; Contreras-Garcia, J.; Adrio, L. A.; Barreiro, E. M.; Hii, K. K. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11317-11324. (f) Faza, O. N.; Fernández, I.; López, C. S. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4277-4279. (g) Xue, X.-S.; Li, X.; Yu, A.; Yang, C.; Song, C.; Cheng, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7462-7473. (h) Hennum, M.; Fliegl, H.; Gundersen, L.-L.; Eisenstein, O. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2514-2521.
44. Johnson, E. R.; Keinan, S.; Mori-Sanchez, P.; Contreras-Garcia, J.; Cohen, A. J.; Yang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6498-6506.
 45. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
 46. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157-167.
 47. (a) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215-241. (b) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 669-676.
 48. Kendall, R. A.; Dunning, T. H., Jr.; Harrison, R. J. *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 6796-6806.
 49. Papajak, E.; Zheng, J.; Xu, X.; Leverentz, H. R.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 3027-3034.
 50. (a) Yamaguchi, K.; Jensen, F.; Dorigo, A.; Houk, K. *Chem. Phys. Lett.* **1988**, *149*, 537-542. (b) Goldstein, E.; Beno, B.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6036-6043. (c) Goldstein, E.; Beno, B. R.; Houk, K. N. *Theor. Chem. Acc.* **1999**, *103*, 81-84.
 51. Di Valentin, C.; Freccero, M.; Gandolfi, R.; Rastelli, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6112-6120.
 52. Wittbrodt, J. M.; Schlegel, H. B. *J. Chem. Phys.* **1996**, *105*, 6574-6577.
 53. (a) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999-3094. (b) Tomasi, J.; Persico, M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027-2094. (c) Cancès, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3032-3041. (d) Cossi, M.; Barone, V.; Cammi, R.; Tomasi, J. *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *255*, 327-335.
 54. (a) Fukui, K. *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 4161-4163. (b) Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 363-368.
 55. (a) Hratchian, H. P.; Schlegel, H. B. *J. Chem. Phys.* **2004**, *120*, 9918-9924. (b) Hratchian, H.; Schlegel, H. *J. Chem. Theory Comput.* **2005**, *1*, 61-69.
 56. Lane, J. R.; Contreras-Garcia, J.; Piquemal, J.-P.; Miller, B. J.; Kjaergaard, H. G. *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 3263-3266.
 57. Contreras-Garcia, J.; Johnson, E. R.; Keinan, S.; Chaudret, R.; Piquemal, J.-P.; Beratan, D. N.; Yang, W. *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 625-632.
 58. Humphrey, W.; Dalke, A.; Schulten, K. *J. Mol. Graphics* **1996**, *14*, 33-38.
 59. (a) Savin, A.; Becke, A.; Flad, J.; Nesper, R.; Preuss, H.; Von Schnering, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 409-412. (b) Savin, A.; Nesper, R.; Wengert, S.; Fässler, T. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1808-1832.
 60. Noury, S.; Krokidis, X.; Fuster, F.; Silvi, B. *Comput. Chem.* **1999**, *23*, 597-604.
 61. Dennington, R.; Keith, T.; Millam, J. *Semichem Inc., Shawnee Mission, KS* **2009**.
 62. Legault, C. *Université de Sherbrooke* **2009**.
 63. Padwa, A.; Pearson, W. H. *Synthetic applications of 1, 3-dipolar cycloaddition chemistry toward heterocycles and natural products*; John Wiley & Sons, **2003**; Vol. 59.
 64. Yu, Z.-X.; Caramella, P.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15420-15425.

65. (a) Thesing, J.; Mayer, H. *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 2159-2167. (b) Katritzky, A. R.; Patel, R.; Saba, S.; Harlow, R. L.; Simonsen, S. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1978**, 818-821. (c) Ali, S. A.; Wazeer, M. I. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1986**, 1789-1792. (d) Alsbaiee, A.; Ali, S. A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6635-6644. (e) Moosa, B. A.; Ali, S. A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8231-8243.
66. Ali, S. A.; Alsbaiee, A.; Wazeer, M. I. M. *J. Phys. Org. Chem.* **2010**, *23*, 488-496.
67. Ostermann, G.; Schoellkopf, U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1970**, 737, 170-172.
68. (a) Birney, D. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 243-251. (b) Ji, H.; Li, L.; Xu, X.; Ham, S.; Hammad, L. A.; Birney*, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 528-537. (c) Sharma, S.; Rajale, T.; Cordes, D. B.; Hung-Low, F.; Birney, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14438-14447. (d) Sharma, S.; Rajale, T.; Unruh, D. K.; Birney, D. M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11734-11743. (e) Birney, D. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 851-854. (f) Wei, H.-X.; Zhou, C.; Ham, S.; White, J. M.; Birney, D. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4289-4292.
69. (a) Sadasivam, D. V.; Birney, D. M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 245-248. (b) Sadasivam, D. V.; Birney, D. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5817-5820. (c) Zhou, C.; Birney, D. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 86-94.
70. Chamorro, E.; Notario, R.; Santos, J. C.; Pérez, P. *Chem. Phys. Lett.* **2007**, *443*, 136-140.
71. (a) Inouye, Y.; Hara, J.; Kakisawa, H. *Chem. Lett.* **1980**, 1407-1410. (b) Aurich, H. G.; Franzke, M.; Kesselheim, H. P. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 663-668.
72. (a) Franco, S.; Merchan, F. L.; Merino, P.; Tejero, T. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2275-2284. (b) Pfeiffer, J. Y.; Beauchemin, A. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8381-8383.
73. Hassan, A.; Wazeer, M. I. M.; Ali, S. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 393-400.
74. Marca, E.; Delso, I.; Tejero, T.; Vazquez, J. T.; Dorta, R. L.; Merino, P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7152-7155.
75. (a) Blanco, F.; Alkorta, I.; Elguero, J. *Croat. Chem. Acta* **2009**, *82*, 173-183. (b) Galvez, J.; Guirado, A. *J. Comput. Chem.* **2010**, *31*, 520-531.
76. (a) Dobashi, T. S.; Goodrow, M. H.; Grubbs, E. J. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4440. (b) Kuruts, J.; Rodina, L. L.; Gindin, V.; Korobitsyna, I. K. *Org. Reactivity* **1978**, *15*, 322-334. (c) Kessler, H.; Bley, P. F.; Leibfritz, D. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 1687-1697.
77. Hassan, A.; Wazeer, M. I. M.; Saeed, M. T.; Siddiqui, M. N.; Ali, S. A. *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, *13*, 443-451.
78. Jennings, W. B.; Al-Showiman, S.; Tolley, M. S.; Boyd, D. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1975**, 1535-1539.
79. Koyano, K.; Tanaka, I. *J. Phys. Chem.* **1965**, *69*, 2545-2550.
80. (a) Merino, P.; Revuelta, J.; Tejero, T.; Cicchi, S.; Goti, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 776-782. (b) Merino, P.; Jimenez, P.; Tejero, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4685-4688. (c) Merino, P.; Lanaspá, A.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2381-2401.
81. Carmona, D.; Lamata, M. P.; Viguri, F.; Rodriguez, R.; Oro, L. A.; Lahoz, F. J.; Balana, A. I.; Tejero, T.; Merino, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13386-13398.
82. Neumann, F.; Lambert, C.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3357-3370.
83. Domingo, L. R.; Saez, J. A.; Zaragoza, R. J.; Arno, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8791-8799.
84. Kraka, E.; Cremer, D. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 591-601.
85. Armstrong, A.; Boto, R. A.; Dingwall, P.; Contreras-Garcia, J.; Harvey, M. J.; Mason, N. J.; Rzepa, H. S. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2057-2071.
86. Hayes, C. J.; Simpkins, N. S. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 8458-8462.
87. Merino, P.; Tejero, T. *Synlett* **2011**, 1965-1977.
88. Merino, P.; Franco, S.; Garces, N.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Chem. Commun.* **1998**, 493-494.
89. (a) Kawakami, T.; Ohtake, H.; Arakawa, H.; Okachi, T.; Imada, Y.; Murahashi, S.-I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 2423-2444. (b) Kawakami, T.; Ohtake, H.; Arakawa, H.; Okachi, T.; Imada, Y.; Murahashi, S.-I. *Chem. Lett.* **1999**, 795-796. (c) Merino, P.; Franco, S.; Jimenez, P.; Tejero, T.; Chiacchio, M. A. *Lett. Org. Chem.* **2005**, *2*, 302-305.

90. (a) Kita, Y.; Itoh, F.; Tamura, O.; Ke, Y. Y.; Miki, T.; Tamura, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1446-1451. (b) Merino, P.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5575-5589. (c) Merino, P.; del Alamo, E. M.; Bona, M.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T.; Vieceli, O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9239-9243. (d) Ohtake, H.; Imada, Y.; Murahashi, S.-I. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3790-3791. (e) Jost, S.; Gimbert, Y.; Greene, A. E.; Fotiadu, F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6672-6677. (f) Tamura, O.; Takeda, K.; Mita, N.; Sakamoto, M.; Okamoto, I.; Morita, N.; Ishibashi, H. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7411-7419. (g) Qian, C.; Wang, L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7193-7197. (h) Kita, Y.; Tamura, O.; Itoh, F.; Kishino, H.; Miki, T.; Kohno, M.; Tamura, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 2002-2007.
91. (a) Aurich, H. G.; Schmidt, M.; Schwerzel, T. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1086-1104. (b) Schlecht, M. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1239-1241.
92. (a) Kui, E. L.; Kanazawa, A.; Poisson, J.-F.; Py, S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5103-5105. (b) Kobayashi, K.; Matoba, T.; Irisawa, S.; Takanohashi, A.; Tanmatsu, M.; Morikawa, O.; Konishi, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 2805-2809.
93. Domingo, L. R.; Andrés, J. en *The Chemistry of Metal Enolates. Part 1.*; Zabicky, J., Ed.; Wiley: **2009**, p 1-80.
94. Liou, L. R.; McNeil, A. J.; Ramirez, A.; Toombes, G. E. S.; Gruver, J. M.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4859-4868.
95. (a) Pratt, L. M.; Nguyen, S. C.; Thanh, B. T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6086-6091. (b) Pomelli, C. S.; Bianucci, A. M.; Crotti, P.; Favero, L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 150-157. (c) Wang, D. Z.-R.; Streitwieser, A. *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 654-658.